

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky  
a komunikačních technologií

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE



# VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

## FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION

## ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

## LÍCOVÁNÍ MR OBRAZŮ A HISTOLOGICKÝCH ŘEZŮ

REGISTRATION OF MR IMAGES AND HISTOLOGICAL SECTIONS

### SEMESTRÁLNÍ PRÁCE

SEMESTRAL THESIS

### AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Klára Martinásková

### VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. Radovan Jiřík, Ph.D.

BRNO 2021

# Bakalářská práce

bakalářský studijní program **Biomedicínská technika a bioinformatika**

Ústav biomedicínského inženýrství

**Studentka:** Klára Martinásková

**ID:** 211205

**Ročník:** 3

**Akademický rok:** 2020/21

**NÁZEV TÉMATU:**

## Lícování MR obrazů a histologických řezů

### POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Prostudujte metody lícování multimodálních obrazů, metody MRI a histologie používané v onkologii. 2) Provedte rešerši nástrojů vhodných pro lícování poskytnutých MRI a histologických obrazů. 3) Pro daný formát poskytnutých obrazových dat vytvořte vstupní konvertor, aby je bylo možné vybraným softwarovým nástrojem lícovat a provedte základní experimenty s lícováním. 4) Zpracujte dodaná obrazová data vybranými metodami rigidního a flexibilního lícování. 5) Udělejte podrobnou analýzu dosažených výsledků včetně porovnání použitých metod.

### DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] BERNSTEIN, Matt A., Kevin Franklin. KING a Xiaohong Joe. ZHOU, 2004. Handbook of MRI pulse sequences. B.m.: Academic Press. ISBN 9780120928613.

[20] JIRUSU, Mirabela, Christian A. KUNDER, Nikola C. TESLOVICH, Jeffrey B WANG, Rewa R. SOOD, Wei SHAO, Leo C. CHAN, Robert WEST, Richard FAN, Pejman GHANOUNI, James B. BROOKS a Geoffrey A. SONN, 2019. Registration of pre-surgical MRI and whole-mount histopathology images in prostate cancer patients with radical prostatectomy via RAPSODI. Medical Physics. 1–16.

**Termín zadání:** 8.2.2021

**Termín odevzdání:** 28.5.2021

**Vedoucí práce:** Ing. Radovan Jiřík, Ph.D.

**doc. Ing. Jana Kolářová, Ph.D.**  
předseda rady studijního programu

### UPOZORNĚNÍ:

Autor bakalářské práce nesmí při vytváření bakalářské práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č.40/2009 Sb.

## **ABSTRAKT**

Bakalářská práce se zabývá metodami lícování multimodálních obrazů. Práce je zaměřena konkrétně na lícování histologických řezů a MR snímků, což různé studie zkoumají jako možnost zlepšení diagnostiky v onkologii. Teoretická část je věnována typům registrací, geometrickým transformacím, kritériálním funkcím, metodám optimalizace a interpolace. Dále je uveden přehled nástrojů, jimiž je možné multimodální obrazy lícovat. Pro registraci snímků, dodaných ze tří různých zdrojů, byl v prostředí MATLAB 2020a vytvořen program s přívětivým uživatelským rozhraním, kde je řešeno také předzpracování snímků. Na závěr byly výsledky registrace pomocí navrženého programu analyzovány.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Lícování, registrace, registrace multimodálních obrazů, registrace histologických řezů a MRI, histologické snímky, MRI obrazy, diagnostika rakoviny, geometrické transformace, kritériální funkce.

## **ABSTRACT**

This bachelor's thesis deals with methods of multimodal image registration. The work is focused specifically on the registration of histological sections and MR images, which various studies examine because of improving oncological diagnostics. A substantial part of the work is devoted to theories of registration - types of registration, geometric transformations, criterial functions, interpolation and methods of optimization. There is also an overview of tools, which can be used for multimodal image registration. MR images and histological sections were provided from three different sources. The program for image registration was created in software MATLAB 2020a with a graphical user interface and it includes a converter for editing images before the registration began. In conclusion, the results of registration were analyzed.

## **KEYWORDS**

Registration, multimodal images registration, radiology-pathology registration, histopathology image, MRI, cancer diagnosis, geometric transformations, criterial function.



MARTINÁSKOVÁ, Klára. *Lícování MR obrazů a histologických řezů*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství, 2021, 78 s. Bakalářská práce. Vedoucí práce: Ing. Radovan Jiřík, Ph.D.

## Prohlášení autora o původnosti díla

**Jméno a příjmení autora:** Klára Martinásková  
**VUT ID autora:** 211205  
**Typ práce:** Bakalářská práce  
**Akademický rok:** 2020/21  
**Téma závěrečné práce:** Lícování MR obrazů a histologických řezů

Prohlašuji, že svou semestrální práci jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucí/ho závěrečné práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autorka uvedené semestrální práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této závěrečné práce jsem neporušila autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhla nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a/nebo majetkových a jsem si plně vědoma následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

Brno .....  
.....  
podpis autorky\*

---

\*Autor podepisuje pouze v tištěné verzi.

## PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala vedoucímu bakalářské práce panu Ing. Radovanu Jiříkovi, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady, konzultace, trpělivost a přátelský přístup během zpracování mé bakalářské práce.

# Obsah

<b>Úvod</b>	<b>13</b>
<b>1 MRI a histologie v onkologii</b>	<b>15</b>
1.1 MRI v onkologii . . . . .	15
1.2 Histologie v onkologii . . . . .	17
<b>2 Lícování obrazů</b>	<b>19</b>
2.1 Druhy registrací . . . . .	19
2.2 Geometrické transformace . . . . .	20
2.3 Interpolace dat . . . . .	24
2.4 Kriteriační funkce . . . . .	26
2.5 Optimalizace . . . . .	27
<b>3 Nástroje vhodné pro lícování obrazů</b>	<b>30</b>
3.1 MATLAB . . . . .	30
3.2 SPM . . . . .	30
3.3 FSL . . . . .	30
3.4 ITK . . . . .	31
3.5 3D Slicer . . . . .	31
3.5.1 RAPSODI . . . . .	31
3.6 ANTs . . . . .	32
<b>4 Popis dat</b>	<b>33</b>
4.1 The Cancer Imaging Archive . . . . .	33
4.2 Data z Masarykova onkologického ústavu . . . . .	34
4.3 Nádory laboratorních myší z Ústavu přístrojové techniky . . . . .	35
<b>5 Vlastní realizace lícování</b>	<b>36</b>
5.1 Popis uživatelského rozhraní . . . . .	36
5.2 Načtení a úprava snímků . . . . .	40
5.3 Zvolení parametrů registrace . . . . .	42
5.4 Registrace . . . . .	43
<b>6 Výsledky registrace a jejich analýza</b>	<b>45</b>
6.1 Úskalí lícování dodaných dat . . . . .	45
6.2 Výsledky lícování pomocí translace . . . . .	46
6.3 Výsledky kriteriačních funkcí . . . . .	49
6.4 Srovnání výsledku s referenčním slícováním . . . . .	51

6.5 Porovnání programu s funkcemi Image Processing Toolboxu . . . . .	59
<b>Závěr</b>	<b>62</b>
<b>Literatura</b>	<b>63</b>
<b>Seznam symbolů a zkratk</b>	<b>69</b>
<b>Seznam příloh</b>	<b>70</b>
<b>A Obsah externích příloh</b>	<b>71</b>
A.1 GUI pro registraci snímků . . . . .	71
A.2 Data . . . . .	71
A.3 Tabulky výsledných kritériálních funkcí . . . . .	71
<b>B Tabulky</b>	<b>72</b>

# Seznam obrázků

1.1	Srovnání CT a T2w MRI (šipky ukazují na jasně viditelné struktury na MRI oproti CT). Převzato z [7]. . . . .	16
1.2	Výsledné preparáty připravené pro histologické vyšetření. Poskytnuto z Masarykova onkologického ústavu (MOÚ). . . . .	18
2.1	Translace. Převzato z [28]. . . . .	21
2.2	Rotace. Převzato z [28]. . . . .	21
2.3	Transformace změnou měřítka. Převzato z [28]. . . . .	22
2.4	Afinní transformace. Převzato z [32]. . . . .	23
2.5	Projektivní transformace. Převzato z [32]. . . . .	23
2.6	Prostorová transformace. Převzato z [28]. . . . .	24
2.7	Interpolace metodou nejbližšího souseda na 2D mřížce. Převzato z [41]. . . . .	24
2.8	Bilineární interpolace na 2D mřížce. Převzato z [41]. . . . .	25
2.9	Bikubická interpolace na 2D mřížce. Převzato z [41]. . . . .	25
2.10	Uváznutí iterací v lokálním minimu - označeno barevnými tečkami. Vytvořeno při registraci pomocí funkce <code>imregister</code> s optimalizační metodou pravidelného gradientního sestupu. Geometrickou transformací byla translace a úspěšnost lícování byla vyhodnocována díky vzájemné informaci. . . . .	28
3.1	Ukázka registrace ve 3D Sliceru pomocí platformy RAPSODI. . . . .	32
4.1	Data z TCIA: vlevo MR snímek, vpravo histologický řez. . . . .	34
4.2	Data poskytnutá MOÚ: vlevo MR snímek, vpravo histologický řez. . . . .	34
4.3	Snímky nádorů myši Dodané z ÚPT AV ČR: vlevo MR snímek (nádor je světlá oblast v horní části obrazu), vpravo histologický řez. . . . .	35
5.1	První okno navržené aplikace Image Registration. . . . .	37
5.2	Druhé okno navržené aplikace Image Registration. . . . .	38
5.3	Třetí okno navržené aplikace Image Registration. . . . .	39
5.4	Původní snímky prostaty z TCIA (nahore), upravené snímky v programu (dole). . . . .	41
5.5	Negativní vliv filtrace na vyhledání optimální geometrické transformace. Snímky nádorů myši z ÚPT AV ČR transformovány pomocí afinní transformace a korelačního koeficientu (vlevo výsledek bez filtrace, vpravo výsledek s filtrací). . . . .	42
5.6	Dvě různá využití konceptu démonů. Nalevo „anticipating snake“ pro segmentaci obrazu. Napravo tzv. rozptylový model pro provedení slícování obrazů. Převzato z [37]. . . . .	43

6.1	Průběh závislosti hodnoty SSD na posunutí na obou osách x a y. Bod označuje výsledek registrace pomocí navrženého programu. . . . .	47
6.2	Průběh závislosti hodnoty korelačního koeficientu na posunutí na obou osách x a y. Bod označuje výsledek registrace pomocí navrženého programu. . . . .	47
6.3	Průběh závislosti hodnoty MI na posunutí na obou osách x a y. Bod označuje výsledek registrace pomocí navrženého programu. . . . .	48
6.4	Výsledky operace translace při použití kritéria vzájemné informace v navrženém programu. Snímek vpravo dole je mírně posunut dolů a doleva. . . . .	48
6.5	Příklad úspěšné afinní transformace MR snímku č. 13 a histologického řezu <u>3_1_5</u> pomocí CC. Nahoře jsou zobrazeny snímky vstupující do registrace, uprostřed je MR snímek a naléhající transformovaný, dole jsou předešlé dva snímky zobrazeny zvlášť. . . . .	50
6.6	Nezdařilá afinní registrace snímků z TCIA. . . . .	52
6.7	Ukázka ručního označování bodů pro registraci na snímcích MR a histologických řezů. . . . .	53
6.8	Pro data z ÚPT AV ČR: Směrodatné odchylky normalizovaných rozdílů mezi výsledky kritériálních funkcí referenčního lícování a lícování pomocí programu. . . . .	54
6.9	Pro data z TCIA: Směrodatné odchylky normalizovaných rozdílů mezi výsledky kritériálních funkcí referenčního lícování a lícování pomocí programu. . . . .	54
6.10	Výsledky lícování snímků nádorů myši z ÚPT AV ČR referenční metodou (vlevo) a navrženým programem pomocí korelačního koeficientu (vpravo). . . . .	55
6.11	Výsledky lícování snímků z TCIA referenční metodou (vlevo) a navrženým programem (vpravo). . . . .	56
6.12	Výsledky lícování snímků z MOÚ referenční metodou (vlevo) a navrženým programem (vpravo). . . . .	57
6.13	Původní snímky vstupující do registrace (nahore). Snímky slícované pomocí flexibilní registrace (dole). Histologický snímek je velmi poničen. . . . .	58
6.14	Lícování masek pomocí flexibilní transformace (dolní snímky: vlevo původní maska MR snímku, vpravo maska histologického snímku po flexibilní transformaci). . . . .	58
6.15	Výsledek registrace snímků myši navrženým programem pomocí SSD kritéria a afinní transformace obrazu. . . . .	59

6.16	Výsledek registrace snímků myší pomocí <i>Registration Estimator App</i> se zvolením afinní transformace obrazu. . . . .	60
6.17	Výsledky registrace snímků pomocí funkcí <i>Image Processing Toolboxu</i> . . . . .	60
6.18	Výsledky flexibilní a zpřesněné afinní registrace snímků pomocí funkcí <i>Image Processing Toolboxu</i> . . . . .	61



# Seznam tabulek

6.1	Tabulka výsledků afinní transformace pomocí korelačního koeficientu pro data z ÚPT AV ČR. . . . .	50
6.2	Tabulka výsledků transformace (rotace a translace) pomocí korelačního koeficientu pro data z ÚPT AV ČR. . . . .	51
B.1	Tabulka výsledků referenční registrace a registrace pomocí programu pro data z ÚPT AV ČR hodnocená kritériem SSD. . . . .	73
B.2	Tabulka výsledků referenční registrace a registrace pomocí programu pro data z ÚPT AV ČR hodnocená kritériem korelačního koeficientu. . . . .	74
B.3	Tabulka výsledků referenční registrace a registrace pomocí programu pro data z ÚPT AV ČR hodnocená kritériem MI. . . . .	75
B.4	Tabulka výsledků referenční registrace a registrace pomocí programu pro data z TCIA hodnocená kritériem SSD. . . . .	76
B.5	Tabulka výsledků referenční registrace a registrace pomocí programu pro data z TCIA hodnocená kritériem korelačního koeficientu. . . . .	77
B.6	Tabulka výsledků referenční registrace a registrace pomocí programu pro data z TCIA hodnocená kritériem MI. . . . .	78

# Úvod

Hlavním cílem této bakalářské práce je aplikovat teoretické poznatky týkající se lícování multimodálních obrazů na registrování dodaných obrazových dat. Lícování je snaha najít vhodnou geometrickou transformaci obrazů a použít ji na obrazová data tak, aby spolu vzájemně co nejvíce korespondovala. Lícování se používá při snímání série obrazů, kdy je důležité, aby na sebe obrazy správně navazovaly. Tato bakalářská práce je inspirována článkem *Registration of presurgical MRI and histopathology images from radical prostatectomy via RAPSODI* [36], ve kterém se registrace histologických řezů a MR snímků využívá pro zpřesnění diagnostiky v onkologii.

Magnetická rezonance je díky neustálému vývoji stále více používána k zobrazování tkání v lékařství. Oproti například výpočetní tomografii (CT) disponuje vysokým tkáňovým kontrastem a její nespornou výhodou je absence ionizačního záření. Ve studiích však bylo zjištěno, že MRI podceňuje velikosti nádorů [35]. Histologické řezy jsou nedílnou součástí každé onkologické diagnostiky, a navíc je nedávne publikace ([5], [34]) využily jako referenci pro zlepšení interpretace MR obrazů. Díky optimální registraci MR snímků a histologických řezů je tedy možné mapovat části nádorů, které jinak nejsou na MR snímku dobře viditelné.

Registraci multimodálních obrazů lze dnes realizovat pomocí různých typů softwarů a nástrojů přímo pro tento proces vytvořených (SPM, FSL, ANTs atd.). Žádný ale není přímo uzpůsoben registraci právě histologických řezů a MR snímků. Platforma RAPSODI, vytvořená autory dříve zmiňovaného článku, je vůbec první open-source (veřejný zdrojový kód) rámec pro registraci radiologických a patologických obrazů. Bohužel tato platforma zatím není dostatečně vyvinuta, a proto ji v této práci nešlo využít. Platformu například nešlo použít, aniž by se ve zdrojovém kódu neopravily chyby způsobující nefunkčnost programu.

Samotnou registraci obrazů je možné realizovat manuálně, ale v praxi je tato metoda velmi časově náročná a nepřesná. Využívá se proto automatických druhů registrace, které pracují například na základě jasových hodnot v obraze nebo pomocí vyznačených bodů na snímcích. Jeden zvolený obraz je pak transformován tak, aby co nejvíce odpovídal obrazu druhému. V této práci jsou typy možných transformací shrnuty.

V teoretické části práce jsou dále popsány kritériální funkce využívající se k vyhodnocení kvality registrace. Při registracích je hledána minimální, nebo maximální hodnota kritériální funkce. K těmto funkcím patří mj. korelační koeficient a kritérium vzájemné informace. Důležitá je také optimalizace, k čemuž slouží algoritmické metody vyhledávající optimální řešení registrace v co nejkratší době.

Praktická část je zaměřena na registraci MR snímků s histologickými řezy, které byly dodány ze tří různých zdrojů, jež jsou blíže popsány v kapitole 4. V kapitole 5 je popsán způsob předzpracování snímků, ale také samotný princip realizace registrace vybranými metodami. Pro jednoduchou obsluhu navrženého programu bylo navíc vytvořeno uživatelské rozhraní.

V poslední části práce jsou uvedeny výsledky registrace, které byly analyzovány pomocí kritériálních funkcí, referenčního registrování snímků a také díky vizualizaci. Jsou porovnávány jednotlivé metody a taktéž kritériální funkce. Dále je demonstrováno srovnání navrženého programu s funkcemi pro registraci dostupných v MATLABu 2020a.

# 1 MRI a histologie v onkologii

V této práci se zabývám líčováním MR snímků a snímků patologických nálezů na tkáních, konkrétně nádorů. Onkologie je obor vnitřního lékařství zabývající se prevencí, diagnostikou a nechirurgickou léčbou nádorových onemocnění. Vyšetření histologie je v onkologii nezbytná část diagnostiky nejen pro určení, zda se jedná o nádorové buňky [15]. MRI (Magnetic Resonance Imaging) je významná zobrazovací technika a s její zvyšující se kvalitou a zkracujícími se časy snímání roste i využití v praxi.

## 1.1 MRI v onkologii

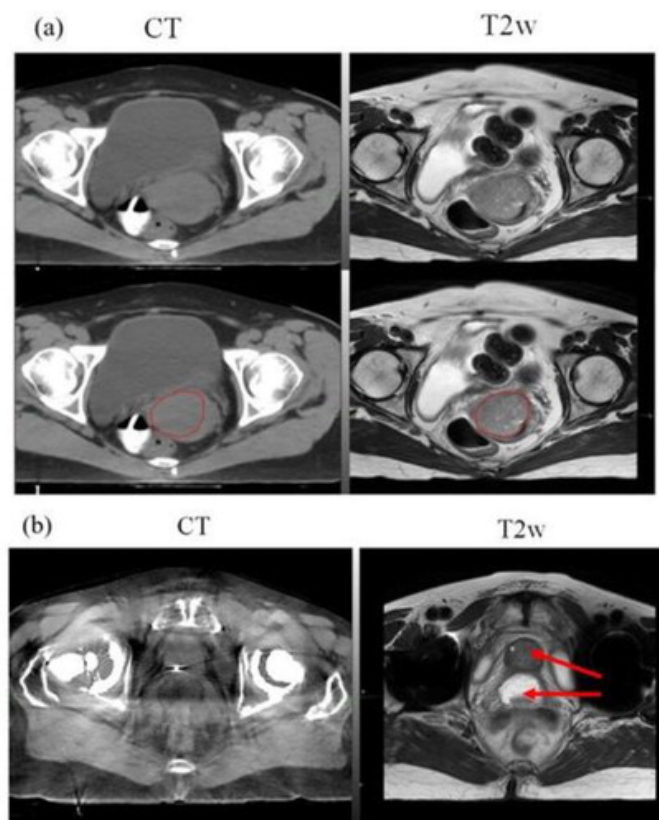
Skener magnetické rezonance (MR) je zobrazovací technika používaná k zobrazení vnitřních orgánů lidského těla. Samotná magnetická rezonance je fyzikální děj. MRI (Magnetic Resonance Imaging) se primárně zabývá zobrazením anatomických obrazů. Skeny obsahují mnoho tisíc voxelů<sup>1</sup>, jejichž signály odrážejí celkové magnetické vlastnosti tkání [10].

Pokud se hodnotí lokální rozsah nádoru s postižením okolních struktur, magnetická rezonance je oproti výpočetní tomografii (CT) přesnější a je díky ní dosaženo vyššího tkáňového kontrastu [2]. Porovnání snímků CT a MRI je demonstrováno na obrázku 1.1. Další výhodou MRI je, že zde není využíváno ionizující záření. MRI se také často používá u pacientů alergických na jód, který se využívá jako kontrastní látka pro vyšetření CT. Při použití gadoliniových MRI kontrastních látek jsou alergické reakce extrémně vzácné [25]. S provedením MRI jsou ale spojeny i problémy, jako jsou vysoké ekonomické náklady na skener nebo kontraindikace u pacientů s kovovými implantáty, kardiostimulátory atd. [33]. Další nevýhodou je nutnost dlouhé doby akvizice.

Důležité je také neopomenout význam relaxačních časů T1 a T2. Relaxace je děj, který nastává po skončení elektromagnetických impulzů, které jsou dodávány za cílem vzniku jevu magnetické rezonance. Po skončení těchto impulzů se nedodává energie, a proto se soustava vrací do výchozího stavu, což je samotná relaxace. Relaxace T1 je časová konstanta pro opětovný růst podélného vektoru magnetizace. Nazývá se také podélná relaxace, tepelná relaxace nebo spin-mřížková relaxace. Relaxace T2 je čas potřebný k tomu, aby příčná magnetizace klesla na přibližně 37 % [10] své počáteční hodnoty. Synonyma pro relaxaci T2 jsou transferzální relaxace a spin-spinová relaxace [10].

---

<sup>1</sup>Voxel – objemový prvek (v angličtině volume element). Je to základní prvek objemových dat, který reprezentuje hodnotu.



Obr. 1.1: Srovnání CT a T2w MRI (šipky ukazují na jasně viditelné struktury na MRI oproti CT). Převzato z [7].

Tyto relaxační časy hrají důležitou roli při vývoji a výběru pulzních sekvencí v MRI. Mezi takovéto pulzní sekvence patří spinové echo, gradientní echo, inversion recovery, saturation recovery nebo echo planární zobrazení. MR snímky použité v této práci pro registraci pocházejí právě ze spinového echa, konkrétně jsou to obrazy váhované relaxačním časem T2 (T2w). Spinové echo (SE) se skládá z  $90^\circ$  pulzu následovaným  $180^\circ$  pulzem a poté echa. Čas mezi středem prvního vysokofrekvenčního pulzu a vrcholem spinového echa se nazývá čas echa (TE). Sekvence se pak opakuje v čase opakování (TR). Kontrast obrazu je významně ovlivněn relaxačními časy T1, T2 a hustotou protonů [1]. T2 relaxace je ovlivněna časem TE, pokud je čas TE dlouhý, obraz více ovlivňuje relaxace T2 (váhování T2, T2-weight). Relaxaci T1 ovlivňuje čas TR, a proto, když bude TR delší ve srovnání s T1, účinky T1 relaxace vymizí. Krátký čas TR tudíž zdůrazňuje T1 (váhování T1, T1-weight). K dosažení maximálního kontrastu mezi tkáněmi se nejčastěji používají rozdíly v hodnotách T2, a proto je potřeba dlouhý čas TR a dlouhý čas TE, výsledný obraz je váhovaný relaxačním časem T2 (T2-weight) [10] , [30] .

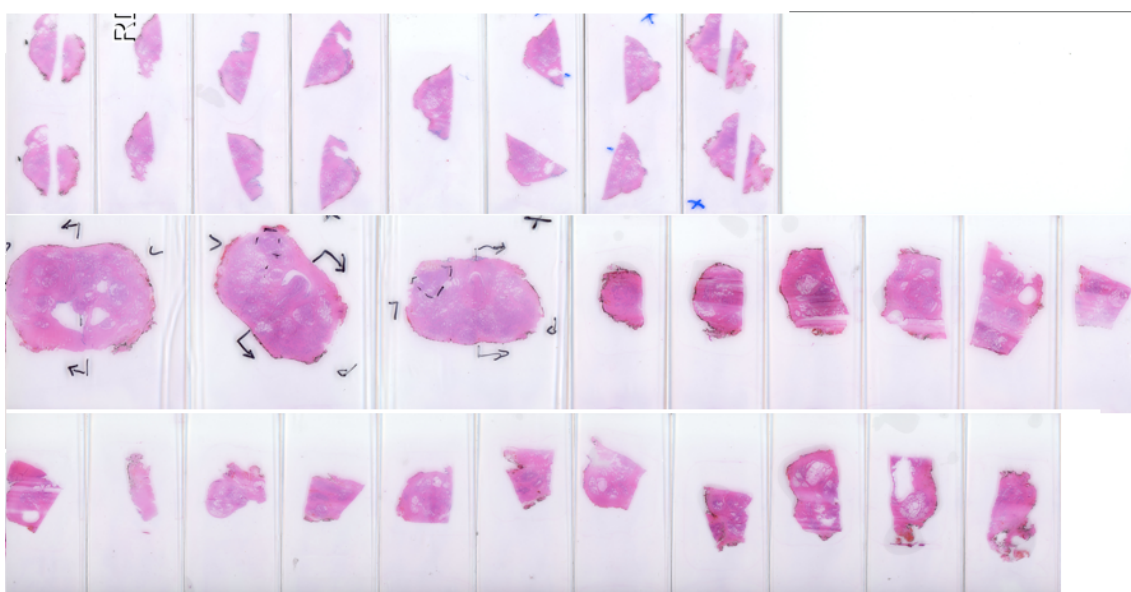
## 1.2 Histologie v onkologii

Mikroskopické vyšetření tkáně je nedílnou součástí diagnostiky nádorového onemocnění [15]. Stanovuje se určení typu nádoru, biologické chování, stupeň diferenciace a rozsah nádorového onemocnění [27]. Tkáň je odebírána při biopsii, průběhu operace a v některých případech i během pitvy.

Po odběru je tkáň zpravidla vložena do fixační tekutiny, díky čemuž se uchovají morfologické detaily a zamezí se rozkladu tkáně [12], [27]. Mezi nejčastěji využívané fixační tekutiny patří aldehydy a koagulační fixativa (alkoholy, aceton), ale ve většině laboratoří se využívá 10% pufrovaný formalín [27]. Samotná fixace tkáně trvá přibližně 24 hodin [12]. Následně je z fixovaného vzorku tkáně odstraněna voda, vzorek je sycen parafrinem a zalit do parafrinových bločků [12]. Při takovéto úpravě je možné díky rigiditě vzorek odebrané tkáně nařezat na velmi tenké plátky (4-10  $\mu m$ ) [27]. Krájení zajišťuje přístroj mikrotom, který obsahuje jednorázové speciální čepele [22]. Tyto plátky jsou poté vloženy na sklíčka a obarveny zpravidla hematoxylinem-eosinem, což je základní barvivo v patologii [27]. Připravené řezy se překryjí krycím sklíčkem a preparát je možné podrobit histologickému vyšetření.

Vzorek vyšetřované tkáně musí být celistvý, aby bylo možné zkoumat jeho vztah k okolním tkáním. Histologické zpracování resekované tkáně způsobuje artefakty, jako je například deformace, smrštění a roztržení tkáně. Některé z těchto artefaktů lze opravit, zatímco jiné (např. trhání tkání) je opravit náročné, a mohou mít proto za následek vyřazení řezů [36].

Publikace *Registration of presurgical MRI and histopathology images from radical prostatectomy via RAPSODI* [36] využívá histologické (histopatologické) snímky jako referenci pro zlepšení interpretace MRI. Jiná publikace (*Near real-time intra-operative brain tumor diagnosis using stimulated Raman histology and deep neural networks*[16]) využívá histologické snímky pro naučení konvoluční neuronové sítě, jež následně automaticky predikuje onkologickou diagnózu během operace mozku, čímž lze zjednodušit intraoperační diagnostiku a zajistit účinné provedení chirurgického zákroku.



Obr. 1.2: Výsledné preparáty připravené pro histologické vyšetření. Poskytnuto z Masarykova onkologického ústavu (MOÚ).

## 2 Lícování obrazů

Cílem lícování (registrace) obrazů je překrýt přes sebe obrazy tak, aby si stejné objekty na obrazech odpovídaly. V praxi se proto určí referenční obraz, vůči němuž se hledá vhodná transformace obrazu druhého. Registrace obrazu je důležitá pro analýzu obrazu, při které jsou cenné informace přenášeny na více než jednom snímku [31].

Matematické vyjádření registrace je následující:

$$T' = \arg \max_{T \in \tau} c(R, T(I)), \quad (2.1)$$

kde  $T'$  značí hledanou geometrickou transformaci,  $T$  transformaci aplikovanou na obraz  $I$ , který chceme registrovat vůči obrazu referenčnímu  $R$  a předpokládáme optimální registraci v maximu kritériální funkce  $c$ , přičemž  $\tau$  je množina všech uvažovaných transformací.

Odlišnosti obrazů, které je třeba lícovat, se dělí podle způsobu získání těchto dat. Rozdílnost obrazů může být způsobena snímáním téhož objektu různými snímacími přístroji (multimodální analýza). V tomto případě je cílem získat více detailů a komplexnější pohled na danou scénu [43]. Další možností je snímat scénu stejným způsobem, ale v různých časech (multitemporální analýza), čímž lze zkoumat a vyhodnocovat změny, které se odehrály ve scéně mezi pořízením snímků [43]. Obrazy stejné scény je také možné získat z různých pohledů (multiobrazová analýza). Tento způsob je užitečný při získávání 2D nebo 3D reprezentací dané scény [43].

Tato kapitola je věnována popisu teorie registrace obrazů zahrnující druhy registrace, typy transformace obrazů, interpolace dat, optimalizace a kritériální funkce, které využívám při samotné registraci snímků.

### 2.1 Druhy registrací

Vnitřní metody registrací jsou založeny na obsahu obrazu, který je generován přímo pacientem. Na rozdíl od registrací vnějších se nevyužívá cizích těles přiložených do zobrazovaného prostoru.

#### Registrace na základě jasu

Metody registrace obrazů na základě jasu pracují přímo s hodnotami šedotónového obrazu, aniž by předem došlo k redukci dat. Využívá se celého obrazového rozsahu, což umožňuje aplikaci těchto metod v různých oblastech lékařství [23]. Proto jsou také hojně využívány jako předmět výzkumu. Výhoda těchto metod spočívá v automatickém a rychlém výsledku registrací [24].



## Registrace na základě vyznačených bodů

Metody registrace na základě vyznačených bodů využívají orientační body na snímcích. Takovými body mohou být anatomické body, které jsou označeny subjektivně uživatelem, anebo body geometrické, které jsou označeny automaticky. Geometrické body odpovídají např. lokálním extrémům křivek, rohům atd. Metody registrace na základě vyznačených bodů lze použít pro množiny bodů, povrchy i pro objemy.

## Registrace na základě segmentace

Metody registrace na základě segmentace jsou založeny buď na rigidním modelu, nebo na modelu deformovatelném. Rigidní model funguje tak, že z obou obrázků předložených k registraci extrahuje anatomicky stejné struktury (body, křivky, povrchy), které jsou posléze použity jako jeden vstup pro zarovnání. Deformovatelné metody využívají strukturu pouze z jednoho obrázku (křivky, povrchy, kontury, sítě) a elasticky ho deformují tak, aby odpovídal obrázku, který byl zvolen jako referenční. Výhoda segmentačních metod je malá výpočetní složitost a poměrně snadná implementace. Nevýhodou těchto metod je založení přesnosti na kroku segmentace [24].

## 2.2 Geometrické transformace

Geometrické transformace se aplikují na snímek, který chceme vhodně lícovat k referenčnímu snímku. Hledá se tudíž vhodná transformační funkce, díky níž snímek transformujeme. Transformační funkce  $T$  je aplikována na původní souřadnice obrazu  $(x, y)$ :

$$\begin{aligned}x' &= T_x(x, y) \\ y' &= T_y(x, y),\end{aligned}\tag{2.2}$$

kde  $x', y'$  jsou souřadnice transformovaného obrazu a  $T_x, T_y$  jsou transformační rovnice.

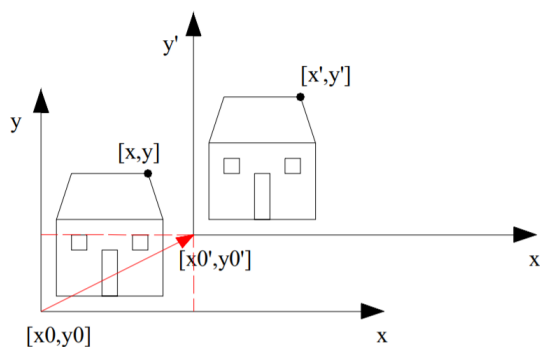
### Translace

Translace je nejjednodušší geometrická transformace. Je určena vektorem posunutí a na konci této transformace je získán stejný obraz jako obraz původní, ale posunutý vzhledem k počátku soustavy souřadnic.

Translace je definována vztahem 2.3:

$$\begin{aligned}x' &= x + x'_0 \\ y' &= y + y'_0,\end{aligned}\tag{2.3}$$

kde  $x', y'$  jsou souřadnice transformovaného obrazu,  $x, y$  jsou souřadnice původního obrazu a  $x'_0, y'_0$  představuje posunutí na každé z os  $x$  a  $y$ .



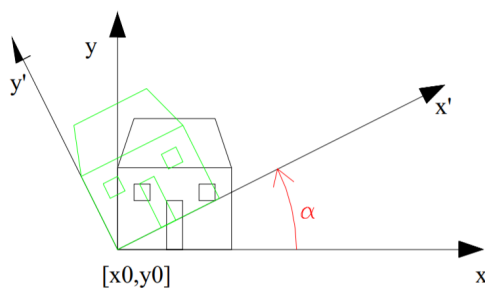
Obr. 2.1: Translace. Převzato z [28].

## Rotace

Rotace je geometrická transformace, při níž dochází k otočení obrazu o určitý úhel kolem počátku soustavy souřadnic. Rotace je definována vztahem 2.4:

$$\begin{aligned}x' &= x \cos \alpha - y \sin \alpha \\ y' &= x \sin \alpha + y \cos \alpha,\end{aligned}\tag{2.4}$$

kde  $x', y'$  jsou souřadnice transformovaného obrazu,  $x, y$  jsou souřadnice původního obrazu a  $\alpha$  je úhel ovlivňující samotné pootočení.



Obr. 2.2: Rotace. Převzato z [28].

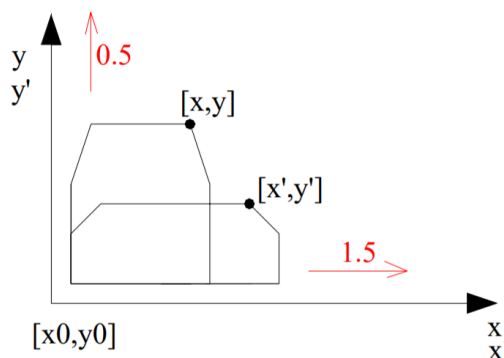
## Změna měřítka

Díky změně měřítka obrazu změníme velikost ve směru souřadnicových os. Pokud je absolutní hodnota koeficientu změny měřítka  $s$  větší než 0 a zároveň menší než 1, dochází ke kontrakci (stažení) obrazu. Je-li absolutní hodnota koeficientu změny měřítka  $s$  větší než 1, dochází k dilataci (roztažení). V případě, že je koeficient změny měřítka  $s$  záporný, ke kontrakci, nebo dilataci dochází v opačném směru.

Transformace změnou měřítka je definována vztahem 2.5:

$$\begin{aligned}x' &= xs_x \\ y' &= ys_y,\end{aligned}\tag{2.5}$$

kde  $x', y'$  jsou souřadnice transformovaného obrazu,  $x, y$  jsou souřadnice původního obrazu a  $s_x, s_y$  jsou koeficienty změny měřítka ve směru os  $x, y$ .



Obr. 2.3: Transformace změnou měřítka. Převzato z [28].

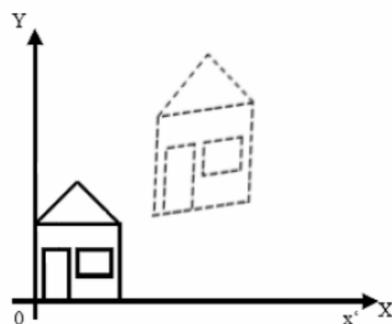
## Afinní

Afinní transformace je druh geometrické transformace, při níž zůstává zachována kolinearita, což znamená, že se přímky nemění na křivky, ale zůstávají přímkami, a že jsou zachovány poměry vzdáleností (např. střed úsečky je středem i po transformaci) [39]. Afinní transformace může být složena z translace, rotace, kontrakce, nebo dilatace. Je však zachována rovnoběžnost přímek. Dochází tudíž ke zkosení obrazů.

Rovnice afinní transformace:

$$\begin{aligned}x' &= (s \cos \alpha)x + (s \sin \alpha)y - s(x_0 \cos \alpha + y_0 \sin \alpha) \\ y' &= (-s \sin \alpha)x + (s \cos \alpha)y - s(x_0 \sin \alpha - y_0 \cos \alpha),\end{aligned}\tag{2.6}$$

kde  $x', y'$  jsou souřadnice transformovaného obrazu,  $x, y$  jsou souřadnice původního obrazu, dále  $s$  je koeficient udávající změnu měřítka a  $\alpha$  je úhel ovlivňující pootočení.



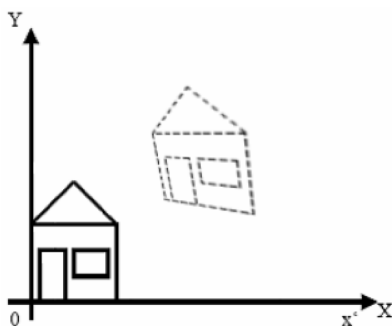
Obr. 2.4: Afinní transformace. Převzato z [32].

## Polynomické

V případě komplikovanějších vstupních obrazů se využívá polynomická transformace vyšších řádů. Afinní transformace je polynomická transformace prvního řádu. Koeficienty transformačních rovnic jsou odhadovány pomocí metody nejmenších čtverců [4].

## Projektivní

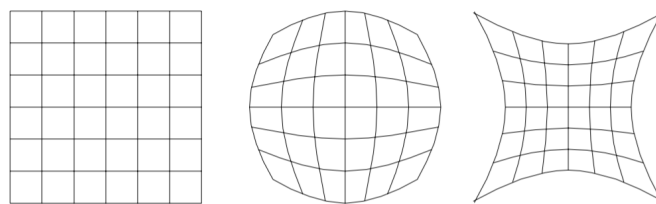
Při projektivní transformaci, stejně jako u afinní, přímky zůstávají přímkami i po transformaci, ale nezachovává se jejich rovnoběžnost. Prodloužením různoběžných přímek vzniklých po projektivní transformaci je získán jejich průsečík v nekonečnu [40].



Obr. 2.5: Projektivní transformace. Převzato z [32].

## Pokročilé metody (prostorové transformace)

Prostorové transformace jsou pokročilé metody geometrických transformací využívající zakřivení. Přímky se tak mění na křivky. Tyto transformace nelze obecně reprezentovat pomocí konstantních matic [28].



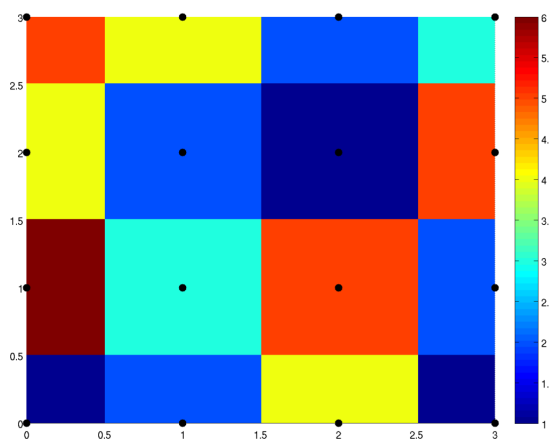
Obr. 2.6: Prostorová transformace. Převzato z [28].

## 2.3 Interpolace dat

Interpolace dat je typ odhadu, při němž jsou vytvořeny jasové hodnoty nových souřadnicových bodů, které vznikly po transformaci. Při transformaci může dojít ke ztrátě informace, protože se nové souřadnice ocitnou v místě předem nedefinovaném. Pro výpočet nových jasových hodnot se využívá jasových hodnot okolních bodů. S přesností metody interpolace se však zvyšuje i výpočetní náročnost.

### Metoda nejbližšího souseda

Metoda nejbližšího souseda přiřadí pixelu s neznámou jasovou hodnotou takovou hodnotu, kterou má jemu nejbližší pixel. Je to nejjednodušší interpolační metoda, která však nedosahuje přesných výsledků.

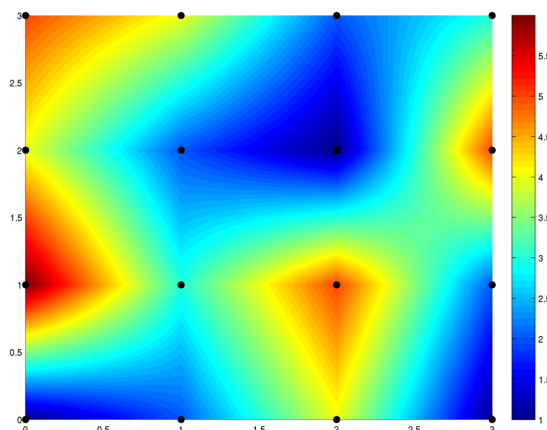


Obr. 2.7: Interpolace metodou nejbližšího souseda na 2D mřížce. Převzato z [41].

### Metoda bilineární interpolace

Metoda bilineární interpolace určí neznámou jasovou hodnotu bodu pomocí váženého průměru jasových hodnot z nejbližších pixelů (v 2D prostoru ze čtyř nejbližších). Tato metoda je přesnější než metoda nejbližšího souseda, ale její výpočet je

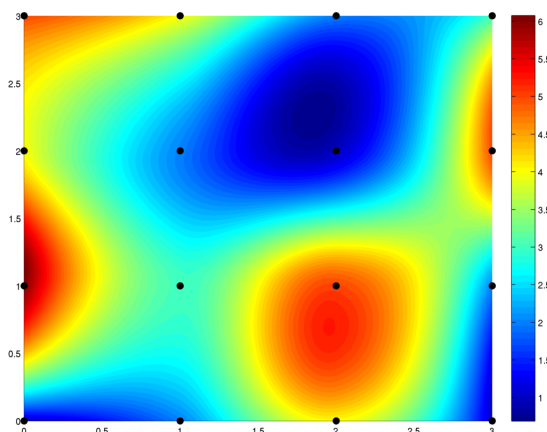
náročnější, nicméně stále patří k jednodušším interpolačním metodám. Interpolace se provádí ve směru osy  $x$  a  $y$ , avšak na pořadí nezáleží.



Obr. 2.8: Bilineární interpolace na 2D mřížce. Převzato z [41].

## Metoda bikubické interpolace

Bikubická interpolace je polynomická interpolační metoda. Je to výpočetně náročnější, ale přesnější metoda než metody výše uvedené. Bikubickou interpolaci lze provést pomocí Lagrangeových polynomů, kubického splinu nebo algoritmů kubické konvoluce. Metoda bikubické interpolace výslednou jasovou hodnotu bodu získá zohledněním okolních 16 pixelů ( $4 \times 4$ ). Výsledný obraz má plynulejší přechody a neobsahuje tolik interpolačních artefaktů.



Obr. 2.9: Bikubická interpolace na 2D mřížce. Převzato z [41].

## 2.4 Kriteriační funkce

Kriteriační funkce podávají informaci o podobnosti, resp. odlišnosti, dvou obrazů. Využívají k tomu jasové hodnoty jednotlivých pixelů, a proto je nutné zajistit stejnou velikost porovnávaných obrazů. Pro vhodnou registraci je hledána buď maximální, nebo minimální hodnota kriteriační funkce.

### Součet kvadrátů odchylek (SSD)

Princip součtu kvadrátů odchylek je založen na výpočtu euklidovské vzdálenosti. Je to nejjednodušší výpočet kriteriační funkce, který ale může být nedostatečný při hledání míry podobnosti obrazů, jež jsou velmi odlišné nebo jsou postiženy šumem. Vyžaduje, aby dva objekty měly hodnoty intenzity ve stejném rozsahu [18]. Nejvhodnější registrace má nejmenší hodnotu SSD, nulová hodnota totiž značí porovnání dvou stejných obrazů.

SSD je definováno rovnicí 2.7:

$$SSD(T, R) = \sum_x \sum_y (T(x, y) - R(x, y))^2, \quad (2.7)$$

kde  $x, y$  jsou souřadnice pixelu v obraze,  $T$  je transformovaný obraz a  $R$  je referenční obraz.

### Korelační koeficient (CC)

Korelační koeficient (CC) ukazuje míru vzájemného vztahu dvou obrazů. Může nabývat hodnot od -1 do 1. Hodnota -1 označuje zcela nepřímou závislost. Hodnota 0 znamená, že obrazy jsou nezávislé. Hodnota 1 označuje přímou závislost, tedy nejlepší možný výsledek registrace.

Korelační koeficient je definován rovnicí 2.8:

$$CC(T, R) = \frac{\sum_x \sum_y (T(x, y) - \bar{T})(R(x, y) - \bar{R})}{\sqrt{(\sum_x \sum_y (T(x, y) - \bar{T})^2)(\sum_x \sum_y (R(x, y) - \bar{R})^2)}}, \quad (2.8)$$

kde  $x, y$  jsou souřadnice pixelu v obraze,  $T$  je transformovaný obraz,  $R$  je referenční obraz,  $\bar{T}$  je průměr jasových hodnot v transformovaném obraze a  $\bar{R}$  je průměr jasových hodnot v referenčním obraze.

### Vzájemná informace (MI)

Vzájemná informace (Mutual Information) nevyjadřuje pouze lineární závislost, ale je obecnější a lze toto kritérium využít i u multimodálních dat. Je to míra informace získaná o jednom obraze při zkoumání druhého obrazu. Tato metoda pracuje

s obrazy jako s náhodnými veličinami a využívá pravděpodobnosti výskytu jasových hodnot v oněch náhodných veličinách – obrazech. Pokud je vzájemná informace nulová, intuitivně lze říci, že obrazy jsou nezávislé. Optimální registraci tudíž určuje maximum funkce vzájemné informace.

Vzájemná informace je definována rovnicí 2.9:

$$MI(T, R) = \sum_x \sum_y p_{tr}(T(x, y), R(x, y)) \log \frac{p_{tr}(T(x, y), R(x, y))}{p_t(T(x, y))p_r(R(x, y))}, \quad (2.9)$$

kde  $x, y$  jsou souřadnice pixelu v obraze,  $T$  je transformovaný obraz,  $R$  je referenční obraz,  $p_{tr}$  je sdružená pravděpodobnost a  $p_t, p_r$  jsou marginální pravděpodobnosti výskytu jednotlivých jasových hodnot v obraze.

Výpočet vzájemné informace vychází ze sdružené entropie. Odhady pravděpodobností je možné vypočítat jako odpovídající relativní četnosti, tedy jako 2D sdružený histogram [44].

$$MI(T, R) = H(T) + H(R) - H(T, R) = \sum_{i,j} p_{ij} \log \frac{p_{ij}}{p_i p_j}, \quad (2.10)$$

kde  $H(T, R)$  je sdružená entropie a  $H(T)$ ,  $H(R)$  jsou marginální entropie,  $p_{ij}$  je sdružená distribuční funkce a  $p_i$ ,  $p_j$  jsou marginální distribuční funkce.

Dále platí:

$$\begin{aligned} H(T) &= - \sum_i p_i \log p_i \\ H(T, R) &= - \sum_{i,j} p_{ij} \log p_{ij}, \end{aligned} \quad (2.11)$$

kde  $p_{ij}$  je sdružená distribuční funkce a  $p_i$ ,  $p_j$  jsou marginální distribuční funkce, jejichž hodnoty lze odhadnout ze sdruženého histogramu.

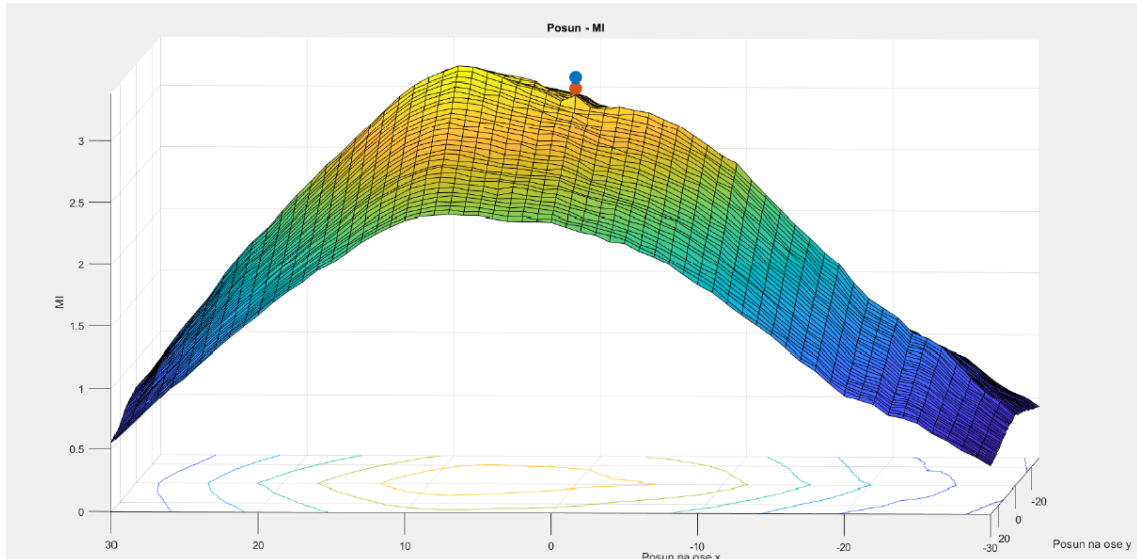
## 2.5 Optimalizace

Optimalizační metody jsou algoritmické postupy, které vyhledávají optimální řešení registrace obrazů v co nejkratší době.

Rozlišujeme metody stochastické a deterministické. Deterministické metody jsou přesné matematické metody využívající nejčastěji aplikace první a druhé derivaci a pouze spojité funkce. Při použití těchto metod se při použití stejného zadání docílí vždy stejného výsledku. Mají však sklony k vyhledání pouze lokálních extrémů, což zapříčiní špatný výsledek optimalizace. Příkladem deterministické metody je Newtonova optimalizační metoda. Stochastické metody nalézají globální extrém vlivem náhody, díky čemuž se předchází vyhledání pouze lokálního extrému a s ním spojenému chybnému výsledku. Tyto metody jsou ale pomalé a jsou vhodné pro odhad nebo analýzu malých prostorů.



Důležité je také vhodné ukončení optimalizace. Může totiž nastat předčasné ukončení v důsledku uvíznutí iterací v lokálních minimech (jak je demonstrováno na obrázku 2.10). Optimalizace je ukončena buď pomocí stanovení počtu iterací, nebo díky stagnaci výsledku, kdy v iteracích již nedochází k dalšímu vývoji výsledku.



Obr. 2.10: Uvíznutí iterací v lokálním minimu - označeno barevnými tečkami. Vytvořeno při registraci pomocí funkce `imregister` s optimalizační metodou pravidelného gradientního sestupu. Geometrickou transformací byla translace a úspěšnost lícování byla vyhodnocována díky vzájemné informaci.

## Gradientní metody

Gradientní metody jsou deterministické optimalizační metody a jsou založeny na znalosti, nebo odhadu gradientu optimalizované funkce. Mezi takovéto metody patří metoda největšího spádu či metoda sdružených gradientů. Základními myšlenkami těchto metod je hledat minimum kritériální funkce ve směru největšího spádu, k čemuž se využívají záporné hodnoty gradientu.

## Newtonova optimalizační metoda

Newtonova optimalizační metoda patří mezi deterministické modely a je iteračně založená. Metoda vyžaduje znalost gradientu a také znalost vyšších derivací funkce (hessián). Kvůli náročnosti takového algoritmu se však v praxi využívají aproximace. Pomocí gradientu a hessiánu se určí minimum. Výpočet se opakuje díky aproximaci

v okolí nového minima, dokud se nenalezne optimální řešení, nebo se nesplní terminační podmínka. Nevýhodou metody je náročnost výpočetních operací, navíc mohou nastat situace, kdy metoda nebude konvergovat [9].

Problémům Newtonovy metody předchází kvazi-newtonovské metody, které jsou založeny na postupném zlepšování aproximace inverzního hessiánu iterativním procesem. Mezi takovéto metody patří BFGS metoda (autory této metody jsou Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno) nebo DFP (Davidon-Fletcher-Powell). [9]

## **Genetické algoritmy (evoluční algoritmy)**

Genetické algoritmy patří mezi metaheuristické optimalizační algoritmy (stochastické heuristické metody). Tyto algoritmy jsou inspirovány principem evoluce v přírodě. Populaci představuje množina řešení dané funkce nebo problému (jedinci). Nově vzniklí jedinci potom podléhají mutacím, křížením (tzv. crossover) nebo selekcím. Jedinci, kteří se lépe adaptují na okolí, mají větší šanci na přežití a další rozmnožování.

- Mutace je změna ve struktuře genetického materiálu, která se přenáší do dalších generací. V přírodě vznikají mutace samovolně, nebo vlivem mutagenních faktorů.
- Křížení (crossover) je způsob výměny části genetické informace mezi dvěma jedinci. V přírodě potom tento postup odpovídá rozmnožování a umožňuje zvýšit variabilitu populace.
- Selektce je vybrání pouze takových jedinců, kteří vykazují dostatečnou míru zdatnosti (fitness), a tudíž se kvalita populace zlepšuje.

Algoritmus pak pracuje tím způsobem, že se určí počáteční populace a následně se cyklicky opakuje selektce, mutace a křížení. Cyklus se zastaví až když je nalezeno řešení odpovídající kvality. Ukončení algoritmu proběhne v případě, že už se kvalita nových populací nezlepšuje, nebo vyprší časový limit pro výpočet algoritmu. Konečným výstupem je tedy nejvyšší jedinec.

## 3 Nástroje vhodné pro lícování obrazů

V této kapitole je uveden přehled některých nástrojů, které je možné využít pro lícování multimodálních obrazů.

### 3.1 MATLAB

MATLAB (Matrix Laboratory) je interaktivní programové prostředí vyvíjeno společností MathWorks. Je k dispozici pro operační systémy Linux, Windows a Mac OS. *Image Processing Toolbox*<sup>1</sup> je balíček nástrojů, který obsahuje funkce vhodné pro registraci multimodálních obrazů. Jako příklad uvádím funkci `imregister`, která registruje šedotónové obrazy na základě jasů. Registrovat obrazy je zde možné pomocí různých transformací (rigidních, afinních, flexibilních), kritériálních funkcí i optimalizátorů. Pomocí nástroje pro výběr bodů pro registraci `cpselect` je možné provádět lícování funkcí `fitgeotrans`, která geometrickou transformaci přizpůsobí vybraným bodům.

Dále MATLAB nabízí pro registraci obrazů také aplikaci *Registration Estimator App*. Tento nástroj pro odhad registrace 2D šedotónových obrazů nabízí několik registračních technik využívajících algoritmy registrace založené na vlastnostech, intenzitě a jiné než rigidní registraci.

### 3.2 SPM

SPM (Statistical Parametric Mapping) je softwarový balíček, který byl navržen pro analýzu dat. Aktuální vydání je určeno pro analýzu fMRI, PET, SPECT, EEG a MEG [17]. Tento software je výsledkem implementace teoretických konceptů statistického parametrického mapování [17]. Software SPM je podprogram a sada funkcí MATLABu s vlastním grafickým rozhraním. Je to volně stažitelný software. Například příkaz `spm affreg` provádí afinní registraci na základě metody nejmenších čtverců [6].

### 3.3 FSL

FSL (FMRIB Software Library) je komplexní knihovna analytických nástrojů pro zobrazování snímků. Nejčastěji se využívá pro zobrazování snímků mozku [42]. FSL je do-

---

<sup>1</sup>Image Processing Toolbox – balíček nástrojů v prostředí MATLAB poskytující komplexní sadu referenčních standardních algoritmů a aplikací pro pracovní postupy pro zpracování obrazu, analýzu, vizualizaci a vývoj algoritmů. <https://www.mathworks.com/products/image.html>

stupný na počítačích s operačním systémem Linux. Funkce lze spustit přímo z příkazového řádku [13], má ale také grafické rozhraní. Například příkaz **FLIRT** je nástroj pro afinní registraci obrazů [20]. Příkaz **FNIRT** slouží pro flexibilní registraci [21].

## 3.4 ITK

ITK (Insight Toolkit) je široce používaná knihovna pro zpracování lékařských obrazů s open-source kódem [26]. V této softwarové sadě je možné provádět segmentace a registrace. Software je implementován v C++. Navíc je automaticky generováno rozhraní pro Java a Python, což vývojářům umožňuje vytvářet software v různých programovacích jazycích [19]. ITK umožňuje registrovat pomocí transformací afinní, rigidní pro 3D objekty, projektivní transformaci a splinu. Využívá kritériální funkce SSD, korelační koeficient, vzájemnou informaci a různé optimalizátory [18].

## 3.5 3D Slicer

3D Slicer je open-source softwarová platforma pro zpracování obrazů a trojrozměrnou vizualizaci. Slicer přináší bezplatné, výkonné nástroje pro analýzu a vizualizaci obrazů lékaři, výzkumníky a případně i širokou veřejností [3]. Je to flexibilní modulovatelná platforma [11]. 3D Slicer je koncipován pro použití na více výpočetních platformách, včetně Windows, Linux a Mac OS.

### 3.5.1 RAPSODI

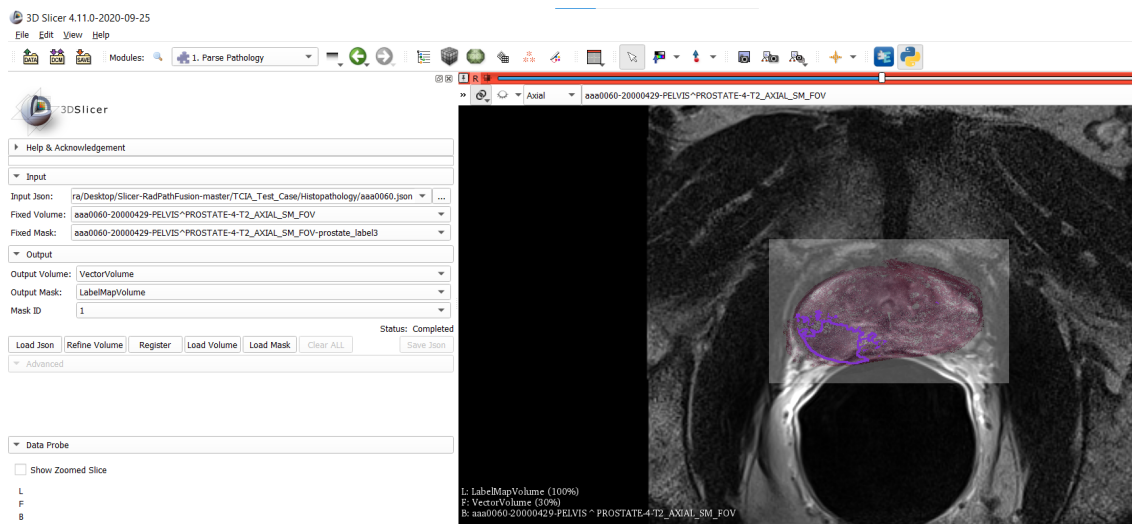
RAPSODI<sup>2</sup> je rámec pro registraci histopatologických řezů a předoperační MRI. Obsahuje metodiku registrace, která je efektivní z hlediska paměti. Je dostupný jako Python plugin pro 3D Slicer. Tato platforma byla vyvinuta pomocí nástroje *Insight Toolkit* (ITK) a jeho *Simple ITK API* v Pythonu. RAPSODI je první open-source rámec pro registraci radiologických a patologických obrazů [36].

Samotná registrace probíhá ve třech krocích. Nejdříve se vytvoří trojrozměrná rekonstrukce histopatologického vzorku jako digitální reprezentaci tkáně. Poté se registrují odpovídající histopatologické a MRI řezy. Nakonec jsou optimalizované transformace aplikovány na oblasti nádoru, jenž jsou vyznačeny na histopatologických obrázcích z důvodu promítnutí těchto značek na předoperační MRI [36].

Cílem této metody bylo vyvinout snadno použitelnou platformu pro sladění histopatologických obrazů a předoperačních MR snímků prostat pacientů, kteří podstoupili radikální prostatektomii, aby byly vytvořeny přesné štítky označující nádory na snímcích MR [36].

---

<sup>2</sup>Radiology Pathology Spatial Open-Source multi-Dimensional Integration



Obr. 3.1: Ukázka registrace ve 3D Sliceru pomocí platformy RAPSODI.

## 3.6 ANTs

Advanced Normisation Tools (ANTs) je nástroj, který umožňuje organizovat, vizualizovat a statisticky zkoumat velké biomedicínské obrazové sady. ANTs funguje napříč velkými a rozmanitými zobrazovacími datovými sadami [38]. ANTs byl vyvinut pomocí nástrojů ITK, do jehož vývoje přispívají i vývojáři ANTs [14]. Tato platforma byla vyvinuta pro používání v systému Linux a Mac OS. Obrazy je zde možné registrovat použitím různých transformací (rigidní, afinní, flexibilní). Využívá korelační koeficient, vzájemnou informaci nebo orientační body jako metriku podobnosti registrovaných obrazů. Pro optimalizaci se používají jako výchozí stochastické metody [6].

## 4 Popis dat

Pro základní experimenty s lícováním jsou využita data ze tří zdrojů, a to z The Cancer Image Archive, což je otevřená databáze lékařských snímků pro výzkum rakoviny, dále mi byla poskytnuta data z Masarykova onkologického ústavu v Brně (MOÚ). Třetí sada dat pochází z Ústavu přístrojové techniky, kde byly snímány nádory laboratorních myší.

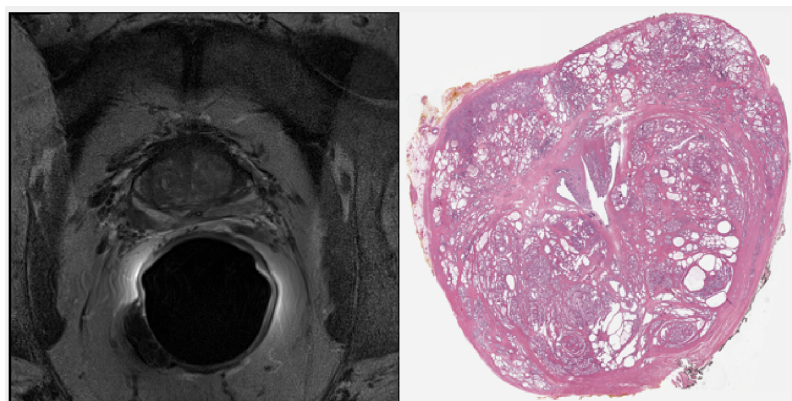
### 4.1 The Cancer Imaging Archive

Prvním zdrojem byl The Cancer Imaging Archive (TCIA), odkud jsem využila datové sety používané při experimentech s platformou RAPSODI [36]. Všechny 79 subjektů, od nichž byly získány snímky, podstoupily radikální prostatektomii.

Víceparametrická vyšetření MRI byla provedena pomocí 3 Tesla MRI skenerů od různých výrobců. Vyšetření MRI byla k dispozici ze skenerů GE (GE Healthcare, Waukesha, WI, USA), dále společností Siemens (Siemens Healthineers, Erlangen, Německo) a Philips (Phillips Healthcare, Amsterdam, Nizozemsko). K registraci byly použity axiální MRI T2w, protože poskytují nejlepší kontrast měkkých tkání, prostorové rozlišení a zachycující anatomické rysy, které pomáhají při registraci pomocí MRI. MR snímky byly k dispozici ve formátu *DICOM*. Ze všech použitých snímků MR byly právě tyto nejvíce kvalitní, přesto po ořezání obrázku tak, aby byla prostata co nejvíce přiblížena, nejsou všechny detaily patrné. Obrázky byly z formátu *DICOM* převedeny pro lepší manipulaci do formátů *JPEG* nebo *PNG*.

Prostaty byly po resekci fixovány ve formalínu. Hrubé řezy prostaty byly vyříznuty kolmo na močovou trubici, přičemž mezery mezi řezy měly velikost 5 mm. Tkáň o tloušťce 5  $\mu\text{m}$  byla upevněna na skleněné podložní sklíčko. Řezy byly obarveny pomocí hematoxylinu a eosinu (HaE) a digitalizovány při dvacetinásobném zvětšení (velikost pixelu 0,5  $\mu\text{m}$ ). Případné potřhané řezy prostaty byly sešity tak, aby vytvářely připojení pseudocelků, protože jen tak bylo možné dosáhnout registrace pomocí řezů MRI. Histopatologické snímky byly k dispozici ve formátu *TIFF*, který zachovává informace z reálných řezů. Kvůli velké velikosti snímků, jsem obrázky komprimovala a znovu uložila do formátu *PNG*.

Snímky histopatologických řezů mají vysokou kvalitu, ale posouzení, které páry histopatologických snímků a MR snímků k sobě patří, muselo být provedeno subjektivně na základě vizualizace a seřazení snímků.

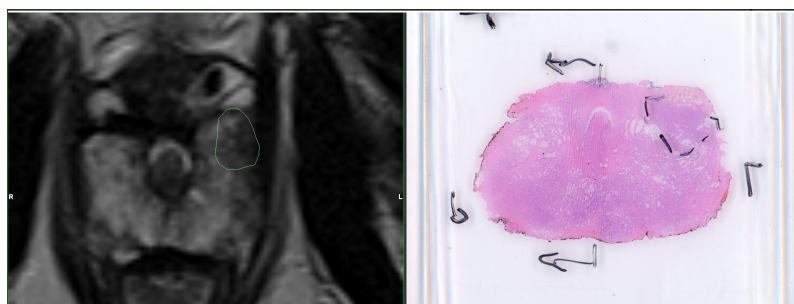


Obr. 4.1: Data z TCIA: vlevo MR snímek, vpravo histologický řez.

## 4.2 Data z Masarykova onkologického ústavu

Další data, na nichž byla prováděna registrace, byla poskytnuta z Masarykova onkologického ústavu (MOÚ) v Brně. Jsou to anonymizovaná data jednoho pacienta a jedná se taktéž o snímky prostaty. K experimentům s líčováním jsem však mohla použít pouze dva histopatologické a dva MR snímky, protože ostatní řezy byly poškozené a nevhodné k registraci.

MR snímky byly použity z axiálních T2w MR snímků. Velikost pixelu byla  $0,859\text{ mm}$ , tudíž při oříznutí obrázku tak, aby na snímku byla jen prostata, je obrázek méně kvalitní. Na MR snímcích byly radiologem vyznačeny léze a pro snazší orientaci močová trubice. Histopatologické snímky řezů byly nařezány jinou technologií než histopatologické řezy využívané u studie zabývající se RAPSODI, a proto bylo možné využít pouze 2 řezy. Přímou na histopatologických řezech byly vyznačeny léze. Také zde bylo popsáno pootočení řezu, což bylo pozitivum pro předzpracování snímků, avšak u samotné registrace to může být i spolu s vyznačenými lézemi problém (jak velký je těžké posoudit kvůli malému počtu dodaných dat). Výhodou těchto dat je, že snímek z MRI a histopatologický snímek k sobě byly přiřazeny radiologem.



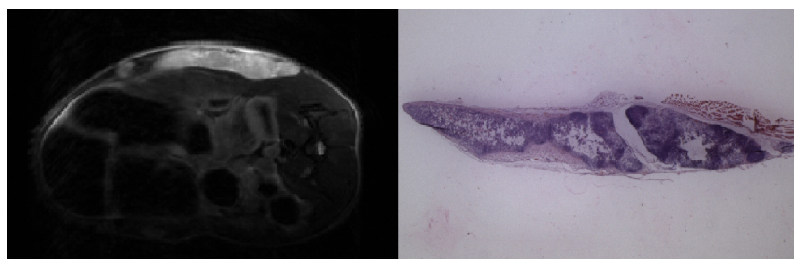
Obr. 4.2: Data poskytnutá MOÚ: vlevo MR snímek, vpravo histologický řez.

## 4.3 Nádory laboratorních myší z Ústavu přístrojové techniky

Třetí sada dat byla poskytnuta z Ústavu přístrojové techniky Akademie věd České republiky v Brně (ÚPT). Je to sada snímků nádorů laboratorních myší. Rozestup MR snímků je 1 mm. Pro registraci bylo využíváno opět axiálních T2w MRI řezů, které byly k dispozici ve formátu *MAT*. Z tohoto formátu jsem data převedla do souborů ve formátu *PNG*, aby se s daty mohlo pracovat a prohlížet rovnou bez nahrávání a následného indexování příslušných řezů v MATLABu. Při ořezání snímků tak, aby byl na snímku pouze nádor, se však projevuje ne příliš vysoká kvalita, a ve snímku proto nejsou patrné všechny detaily.

Histopatologické snímky byly nařezány s rozestupy 200  $\mu m$  mezi jednotlivými řezy a každý řez měl tloušťku 7  $\mu m$ . Tato data byla poskytnuta ve formátu *JPEG*. Histopatologické řezy – barvené HaE – bylo v některých případech nutné před počátečními experimenty s registrací ručně překlápět a otáčet na základě vizualizace a subjektivního porovnání s MR snímkem.

I u tohoto datového setu bylo problémem vybrat vhodné páry MRI a histopatologických snímků pro lícování, protože se tak dělo na základě subjektivního porovnání snímků, nikoliv označením odborníkem. Počet histologických snímků je navíc ve srovnání s počtem MR snímků větší, konkrétně snímků histologických řezů nádoru mi bylo poskytnuto 35, ale MR snímků, kde je nádor viditelný nádor o dostatečné velikosti, je 6-7. Zároveň rozestupy mezi snímanými řezy nejsou stejné, což taktéž stěžuje přiřazení snímků k sobě.



Obr. 4.3: Snímky nádorů myší Dodané z ÚPT AV ČR: vlevo MR snímek (nádor je světlá oblast v horní části obrazu), vpravo histologický řez.



## 5 Vlastní realizace lícování

Lícování multimodálních obrazů bylo provedeno v prostředí MATLAB 2020a s využitím *Image Processing Toolboxu*. Cílem zadání bylo vytvořit vstupní konvertor a nadále obrazy lícovat pomocí vybraného softwaru. Původním záměrem bylo využít novou platformu RAPSODI [36], která je jediným softwarovým nástrojem určeným přímo pro registraci histologických snímků a MR snímků. Avšak již při prvních experimentech tato platforma selhávala a nebylo ji možné použít na jiná než dodaná testovací data. Proto jsem se rozhodla přejít k programovému prostředí MATLAB, ve kterém jsem zprvu využívala dostupné funkce *Image Processing Toolboxu*. Nicméně kvůli nepředvídatelnosti výstupů registrace obrazů z odlišných modalit nakonec provádím registraci za pomoci naprogramovaných funkcí, jejichž základ mi poskytl vedoucí mé bakalářské práce a mnou byly posléze uzpůsobeny pro potřeby dané registrace. Kromě těchto funkcí využívám dále pro optimalizaci balíček MATLABu 2020a *Optimization Toolbox*<sup>1</sup>.

Pro vlastní lícování MR snímků a histologických řezů jsem vytvořila přehledné uživatelské rozhraní, jehož popis a princip fungování uvádím v této podkapitole. Pro tvorbu GUI využívám *App Designer*<sup>2</sup>. Dále využívám, jak už bylo zmíněno výše, balíčků MATLABu *Image Processing Toolbox* a *Optimization Toolbox*.

### 5.1 Popis uživatelského rozhraní

Grafické rozhraní je koncipováno tak, aby umožnilo uživateli jednoduchou obsluhu. Skládá se ze čtyř panelů, z nichž jednotlivé slouží k nahrání sekvence, volbě optimalizační metody a kritériální funkce, nastavení volitelných parametrů a uložení výsledné slícované sekvence.

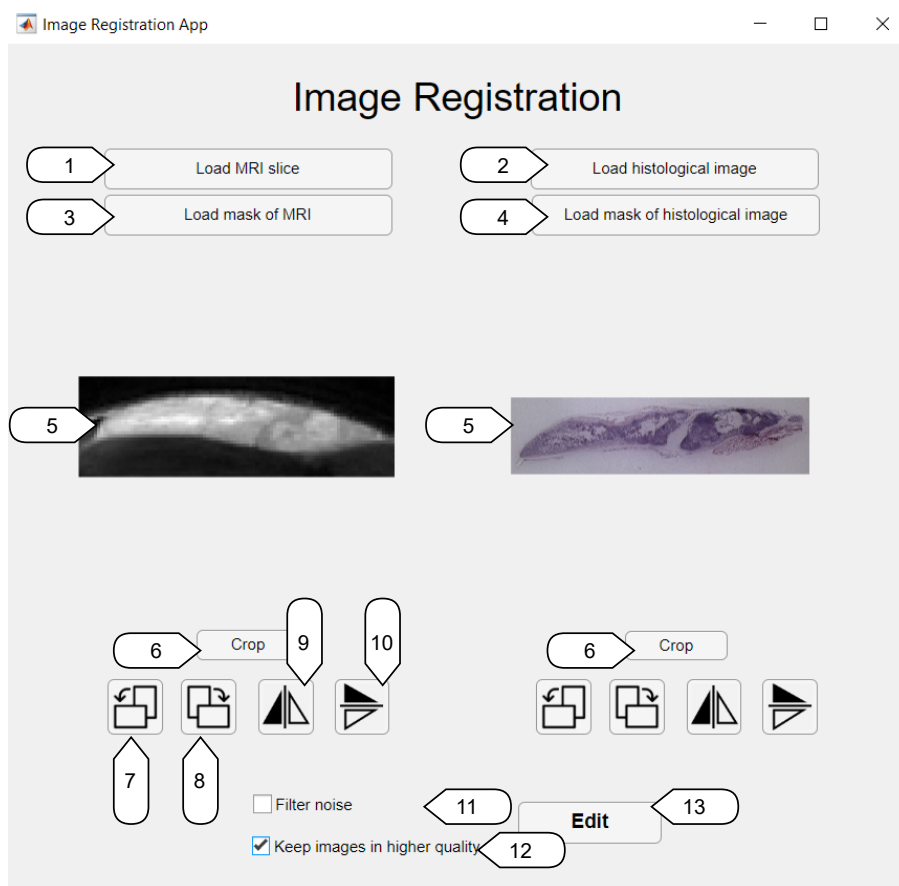
První okno programu je demonstrováno na obrázku 5.1. Popis okna je uveden v seznamu níže:

- 1 Pomocí tlačítka `Load MRI slice` uživatel načte MR snímek .
- 2 Pomocí tlačítka `Load histological image` uživatel načte MR snímek.
- 3 Pomocí tlačítka `Load mask of MRI` uživatel načte masku MR snímku.
- 4 Pomocí tlačítka `Load mask of histological image` uživatel načte masku histologického řezu.
- 5 Zobrazení načtených obrázků.

---

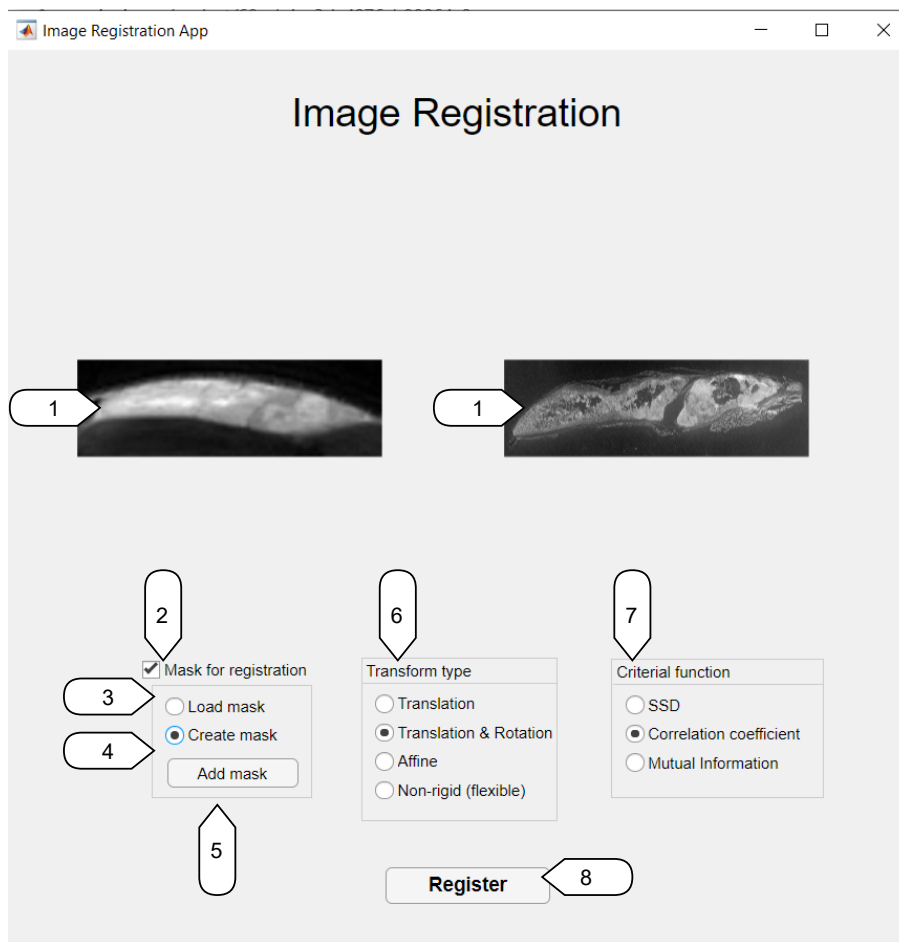
<sup>1</sup>Optimization Toolbox – sada nástrojů v prostředí MATLAB umožňující provádět úlohy optimalizace návrhu, včetně odhadu parametrů, výběru komponent a ladění parametrů. <https://www.mathworks.com/products/optimization.html>

<sup>2</sup>App Designer – aplikace MATLABu umožňující vytvářet profesionální aplikace. <https://www.mathworks.com/products/matlab/app-designer.html>



Obr. 5.1: První okno navržené aplikace Image Registration.

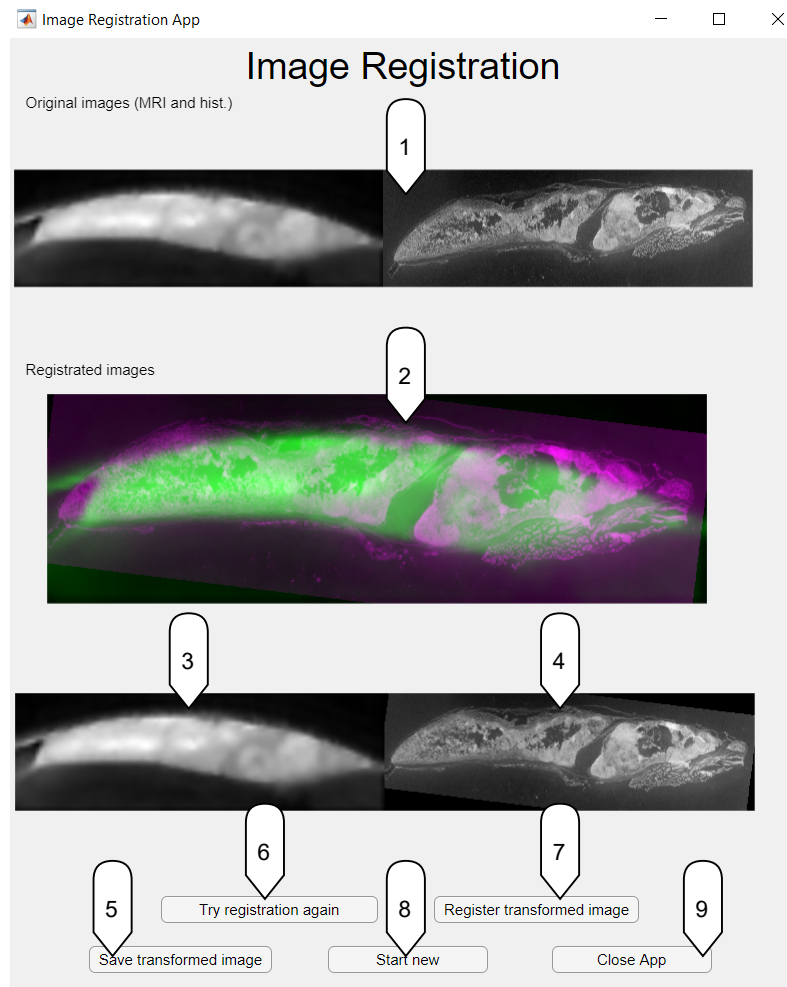
- 6 Pomocí tlačítka **Crop** se v novém okně objeví daný obrázek a uživatel jej může oříznout.
- 7 Otočení obrázku o 90° vlevo.
- 8 Otočení obrázku o 90° vpravo.
- 9 Vertikální zrcadlové otočení obrázku.
- 10 Horizontální zrcadlové otočení obrázku.
- 11 Check box pro výběr, zda je MR snímek nutné filtrovat kvůli šumu.
- 12 Check box pro výběr zachování histologického obrázků ve vyšší kvalitě, proces bude trvat déle, ale ve výsledném transformovaném obrázku lze spatřit více detailů.
- 13 Tlačítkem **Edit** se obrázky upraví pro registraci a aplikace se přesune do dalšího okna.



Obr. 5.2: Druhé okno navržené aplikace Image Registration.

Druhé okno programu je demonstrováno na obrázku 5.2. Popis okna je uveden v seznamu níže:

- 1 Zobrazení upravených snímků.
- 2 Možnost použít masku.
- 3 Vybrání možnosti pro nahrání masky z počítače (uživatel bude upozorněn, že velikost obrázku masky musí odpovídat velikosti obrázků vstupující do registrace).
- 4 Vybrání možnosti pro vytvoření masky.
- 5 Po kliknutí na tlačítko se aplikuje jedna ze dvou možností pro masky.
- 6 Výběr typu transformace obrazu.
- 7 Výběr kritériální funkce, která se bude využívat pro hodnocení zarovnání.
- 8 Po kliknutí na tlačítko **Register** proběhne příslušná registrace a aplikace bude přeměřována do dalšího okna.



Obr. 5.3: Třetí okno navržené aplikace Image Registration.

Třetí okno programu je demonstrováno na obrázku 5.3. Popis okna je uveden v seznamu níže:

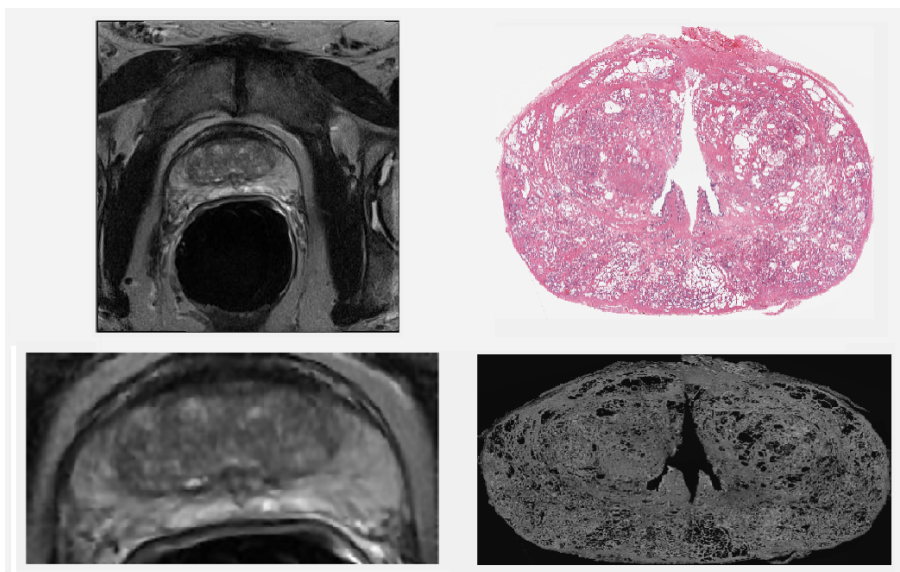
- 1 Původní snímky, které vstupovaly do registrace (vpravo MRI, vlevo histologický snímek).
- 2 Referenční obraz naléhající na transformovaný obraz.
- 3 Referenční obraz.
- 4 Transformovaný obraz.
- 5 Tlačítko pro uložení transformovaného snímku.
- 6 Tlačítko pro znovu provedení registrace se stejnými snímky.
- 7 Tlačítko pro provedení registrace s transformovaným snímekem.
- 8 Tlačítko pro začátek nové registrace s novými snímky (vrácení se na první okno).
- 9 Zavření aplikace.

## 5.2 Načtení a úprava snímků

Po spuštění aplikace se objeví první okno programu, které slouží pro nahrání snímků a jejich základní úpravu. MR snímky je možné nahrát ve formátu *DICOM* a pro *PNG*, *JPEG* a další formáty podporované funkcí `imread`. MR snímek slouží jako referenční a pro snímek histologického řezu bude hledána vhodná transformace. Uživatel volí mezi nahráním snímků, nebo pouhých masek. Registrace masek se využívá pro odhad výsledného tvaru tkáně. Protože sama v této práci využívám různých zdrojů dat (popsáno v kapitole 4), tak základní upravení nahraných snímků je ponecháno na uživateli, neboť je nutná určitá základní znalost tkáně a anatomie orgánu, jehož snímky chce uživatel podrobit registraci.

Aplikace nabízí otočení o  $90^\circ$  v obou směrech a zrcadlové překlopení ve vertikálním nebo horizontálním směru. Tyto úkony jsou řešeny předdefinovanými funkcemi MATLABu `imrotate` a `flip`. Dále se nabízí ořezání obrázku, jež se využívá převážně v MR snímků, na nichž je většinou zobrazována také okolní tkáň a nikoliv samotný orgán či daná zkoumaná tkáň. V případě ponechání okolních struktur je pravděpodobné, že registrace nebude natolik úspěšná. Ořezání obrázků je řešeno funkcí `imcrop`. Každá z výše zmíněných úprav je okamžitě uživateli zobrazena, aby úpravu mohl uživatel ihned zhodnotit.

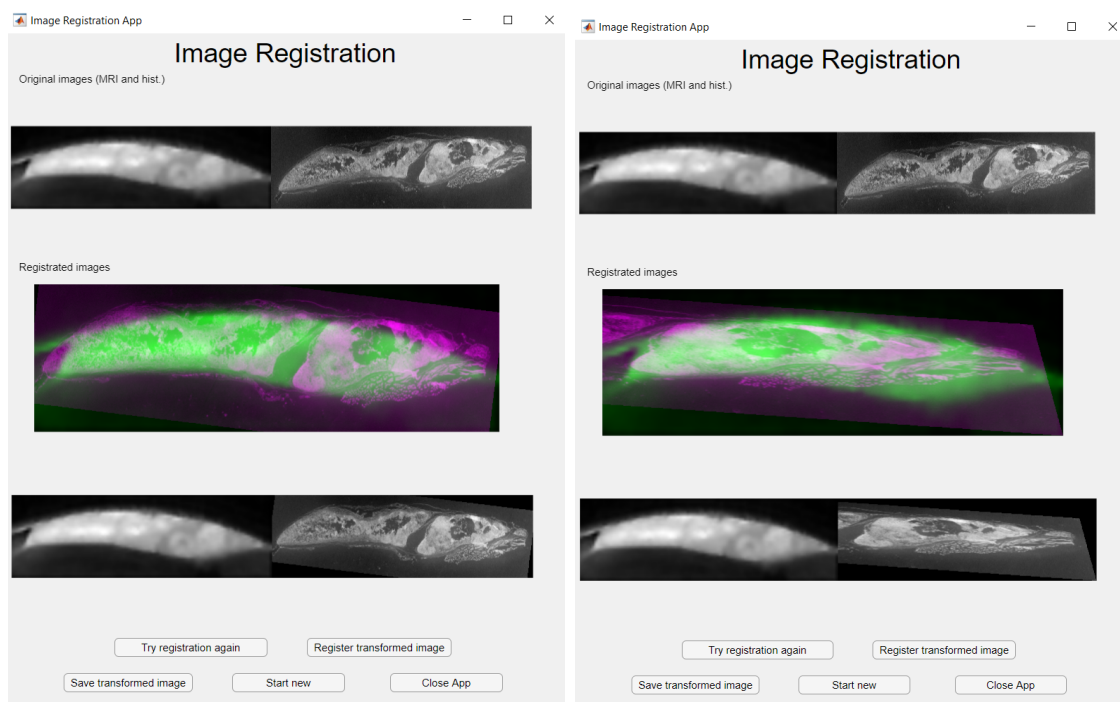
Po dokončení základních úprav se stiskem tlačítka **Edit** spustí funkce pro úpravu snímků (`edit_images`, nebo `edit_images_Quality`). Do této funkce vstupují, případně již otočené a oříznuté, snímky MR a histologie, které jsou dále převedeny do šedotónových obrázků. Pokud se nejedná o registraci masek, histologický snímek je navíc převeden do negativu, aby se jasové hodnoty slučovaly s MRI. Oba obrázky jsou normalizovány a převedeny do formátu *double*, což je nutné kvůli následujícímu provedení registrace.



Obr. 5.4: Původní snímky prostaty z TCIA (nahore), upravené snímky v programu (dole).

Pokud byly snímky z magnetické rezonance zatíženy šumem, byly filtrovány ve snaze tento šum odstranit. K filtraci byl využit adaptivní Wienerův filtr (typ lineárního filtru), jenž je realizován pomocí funkce `wiener2`. Výhodami tohoto filtru jsou větší selektivita vlastní adaptivním filtrům, zachování okrajů a dalších vysokofrekvenčních částí obrazu. Kvůli možnosti registrovat masky anebo nastání situace, kdy by bylo filtrování MR snímku zbytečné, byla filtrace šumu nastavena jako volitelná uživatelem. Jako příklad uvádím snímky nádorů myši z ÚPT AV ČR, kdy filtrace snímků má nepříznivý vliv na registraci 5.5.

Pro registraci je dále nezbytné, aby do ní snímky vstupovaly se stejnou velikostí, a proto tato funkce také zajišťuje pomocí příkazu `imresize` stejný počet pixelů u obou obrázků a stejný poměr stran. Po dokončení úpravy obrázků přejde aplikace na druhé okno.



Obr. 5.5: Negativní vliv filtrace na vyhledání optimální geometrické transformace. Snímky nádorů myši z ÚPT AV ČR transformovány pomocí afinní transformace a korelačního koeficientu (vlevo výsledek bez filtrace, vpravo výsledek s filtrací).

## 5.3 Zvolení parametrů registrace

Druhé okno aplikace zobrazuje upravené snímky, které již budou vstupovat do samotné registrace. V tomto bodě je uživatel vyzván, aby si vybral, jaký druh transformace obrazu a jakou kritériální funkci zvolí. Při volbě transformace obrazu je možné vybrat mezi pouhým posunem, posunem a rotací, afinní transformací a flexibilní registrací. Afinní transformace zahrnuje kombinaci rotace, posunu a změnu měřítka. Konkrétněji jsou samotné transformace popsány v kapitole 2.2. Jako kritériální funkci lze zvolit metodu SSD (součet kvadrátů odchylek), korelační kritérium a MI (vzájemnou informaci). Kritériální funkce jsou blíže specifikovány v kapitole 2.4.

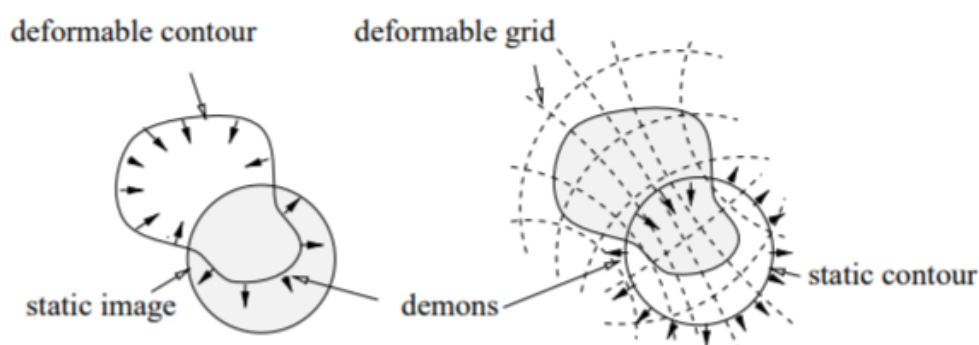
Registraci je možné zpřesnit zvolením masky, kterou lze buď nahrát z počítače, anebo vytvořit přímo na upravených obrázcích. Pro vytvoření masky s aplikací se využívá funkce `roipoly`. Masky slouží k vybrání oblasti na snímcích, která je pro uživatelskou registraci důležitá (např. hrany, v případě prostaty močová trubice, atd.). Bezpředmětné je využívat masku a kritériální funkci pro flexibilní registraci, proto se při zvolení tohoto druhu registrace zmíněné dvě možnosti uživateli skryjí.

## 5.4 Registrace

Po zvolení všech parametrů registrace a kliknutí na tlačítko **Register** začne probíhat lícování. Pokud uživatel zvolí flexibilní registraci, provede se pomocí funkce `imregdemons` z balíčku *Image Processing Toolboxu*, která má již přednastavené parametry. Nastavit lze pouze počet iterací, čehož ale v kódu nevyužívám, protože se to při mých experimentech ukázalo jako zbytečné, jelikož výsledek registrace dodaných dat nebyl tímto faktorem ovlivněn. Tato funkce využívá nativní implementace algoritmu „Demon“ [29]. Pro rigidní registrace jsou využívány příslušné naprogramované funkce `RegisterTrans2D`, `RegisterRotTrans2D` a `RegisterAffine2D`.

### Algoritmus „Demon“

Algoritmus „Demon“, jež využívá funkce `imregdemons` pro flexibilní registraci, je založen na konceptu Maxwellových démonů představeném v 19. století. Tento koncept měl za cíl demonstrovat paradox termodynamiky, což je detailněji popsáno v článku J. P. Thiriona, který metodu algoritmu „Demon“ také poprvé představil [37]. Základem myšlenky je však představa plynu s dvěma různými částicemi, které jsou odděleny semipermeabilní membránou. Uvažujeme, že tato membrána obsahuje sadu tzv. démonů, kteří jsou schopni dvě různé částice do sebe rozlišit. Princip tohoto algoritmu se založen na předpokladu, že hrany referenčního snímků pro registraci se chovají jako ony semipermeabilní membrány. Také předpokládáme, že obraz, jenž má být transformován, je deformovatelná mřížka, jejíž vrcholy jsou částice. Tuhost deformovatelné mřížky je dána vztahy mezi označenými částicemi. Princip algoritmu je zjednodušené prezentován na obrázku 5.6.



Obr. 5.6: Dvě různá využití konceptu démonů. Nalevo „anticipating snake“ pro segmentaci obrazu. Napravo tzv. rozptylový model pro provedení slícování obrazů. Převzato z [37].



## Rigidní registrace

Podle zvoleného druhu geometrické transformace jsou volány vytvořené funkce: `RegisterTrans2D` pro posun, `RegisterRotTrans2D` pro posun a rotaci, pro afinní transformaci `RegisterAffine2D`. Vstupy těchto funkcí jsou referenční obraz a obraz, pro nějž hledáme optimální transformaci, dále typ kritériální funkce, případně ještě zvolená maska a dolní a horní hranice optimalizace. Snímky jsou po transformaci lineárně interpolovány.

Kritériální funkce slouží k vyhodnocení úspěšnosti geometrické transformace, přičemž pracují s jasovými hodnotami obrazů. Výpočet SSD a korelačního koeficientu je implementován pomocí dostupných funkcí MATLABu. Kód pro výpočet vzájemné informace byl převzat z *MATLAB Central File Exchange* [8].

Optimalizaci v tomto případě chápeme jako hledání minimální, nebo maximální hodnoty zvolené kritériální funkce, přičemž se mění vstupní hodnoty pro transformaci obrazu. Pro optimalizaci využívám funkci `fmincon` dostupnou díky *Optimization Toolbox*. Tato funkce je založena na Newtonově optimalizační metodě, konkrétně jde o kvazi-newtonovskou metodu BFGS. Princip této optimalizační metody je blíže popsán v kapitole 2.5. Možnosti optimalizace upravuji pomocí funkce `optimset`. Horní a dolní limity optimalizace nastavuji pomocí mnou vytvořené funkce `SetUp_bound`. Mnou nastavené hodnoty byly vytvořeny za předpokladu, že uživatel již provede základní natočení a oříznutí obrázku, tudíž tkáň by na obou obrázcích měla být přibližně ve stejném měřítku.

## Zobrazení výsledků

Výsledky registrace se uživateli zobrazí ve třetím okně. Zde jsou jednak obrázky přiléhající na sebe (pro přehlednost jsou barevně odlišeny) a také referenční obraz vedle obrazu transformovaného. Pro porovnání změn histologického snímku s transformovaným histologickým snímkem jsou zobrazeny také původní snímky. Uživatel může transformovaný obrázek uložit pomocí tlačítka **Save**. Dále je možnost vrátit se o úroveň výš a vyzkoušet pro stejné snímky jiný typ registrace, lícovat původní MR snímek s již transformovaným snímkem za použití další registrace, anebo začít úplně nový projekt.

## 6 Výsledky registrace a jejich analýza

Tato kapitola je věnována definici problémů při registracích a analýze navrženého programu. Výsledky registrací programem jsou srovnávány s referenční registrací realizovanou pomocí vyznačených bodů. K tomuto srovnání byly využity vybrané páry snímků z každého datasetu. Uvádím také výsledky kriteriálních funkcí, pomocí nichž byla vyhodnocována optimální registrace obrazů. Dále demonstruji výsledky registrací funkcemi z *Image Processing Toolboxu* pro vizuální srovnání s programem.

### 6.1 Úskalí lícování dodaných dat

Registrace snímků z tak odlišných modalit, jako tomu je u MR snímků a histologických řezů snímaných různými typy skenerů, je sama o sobě problémem, který se tato bakalářská práce snaží vyřešit. V této části představuji všechna úskalí, se kterými bylo potřeba před samotnou registrací počítat.

- Přímo pro registraci histologických dat a MR snímků není dokonale uzpůsoben žádný z poskytnutých programů, a proto například porovnání s jinou platformou nemohlo být adekvátně provedeno. Některé typy registrace dokonce nebylo možné v programech pro dané snímky provést.
- Snímky histologických řezů byly naskenovány do počítače odlišnými přístroji, což byl problém zejména u dat z MOÚ, kde snímky nedosahovaly dobré kvality.
- MR snímky měly nízké rozlišení. Při ořezání snímku tak, aby se na obrázku vstupujícího do registrace objevovalo co nejméně okolní tkáně, se na registraci negativně projevilo malé rozlišení.
- MR snímky z TCIA byly výrazně zatíženy šumem, ale snímky z ÚPT AV ČR výrazný šum neobsahují, proto filtraci šumu nebylo možné v programu nastavit implicitně. Tento fakt bylo nutné vyřešit volitelným nastavením v GUI uživatelem.
- U MR snímků z TCIA bylo navíc problémem určit, kde přesně na snímku je hranice mezi prostatou a okolní tkání.
- Nevýhodou MR snímků prostat (data z TCIA a MOÚ) oproti snímkům nádorů myší (z ÚPT AV ČR) bylo, že snímky prostat obsahovaly i přes správné ořezání srovnatelný signál okolní tkáně, což mohlo registraci negativně ovlivňovat.
- Zatímco u běžného registrování různých modalit bylo možné využít podobného tvaru tkáně, zde je tvar tkáně zpracované pro histologické vyšetření často odlišný.
- Problémem byl také fakt, že dodaná data z TCIA a ÚPT AV ČR neobsahovaly popis, který by jasně definoval, které snímky k sobě patří. Proto předpokládáme, že snímky byly nahrány chronologicky za sebou.

- Problémem při určování, které snímky je spolu vhodné lícovat, byl také různý počet histologických a MR snímků (zejména u dat z ÚPT AV ČR).
- Histologické snímky byly v některých případech otočené nebo převrácené. Proto jsem také vytvořila první okno v uživatelském rozhraní (popsáno v 5.2). Je ale třeba poznamenat, že ne u všech snímků bylo jednoznačné, jak se mají správně natočit nebo převrátit.
- Některé histologické řezy bylo nutné kvůli porušení tkáně z registrace vyřadit.

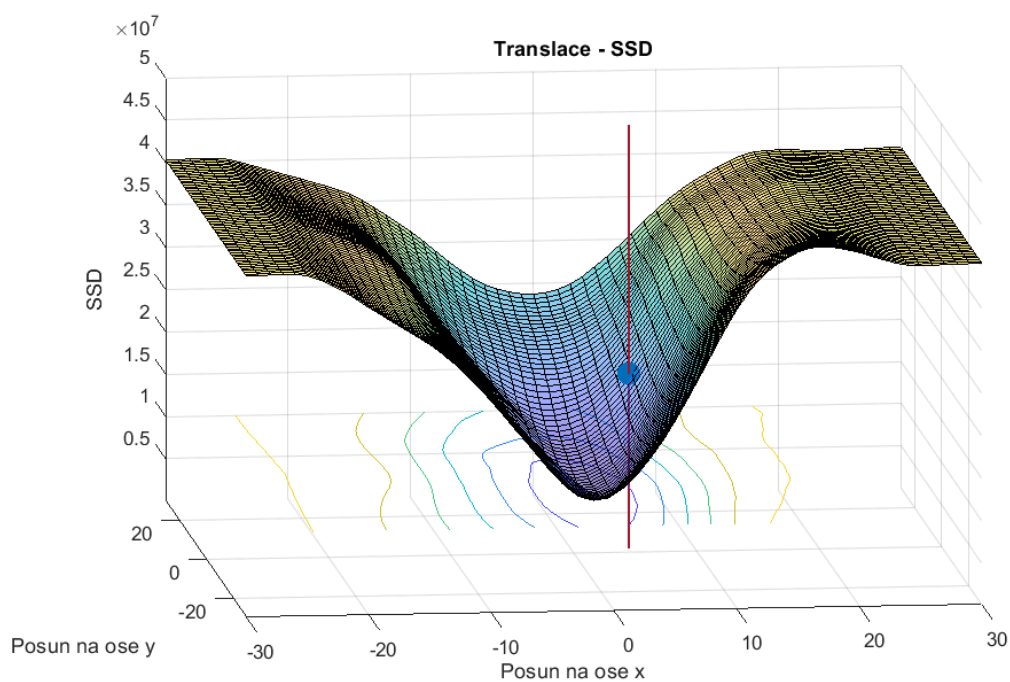
## 6.2 Výsledky lícování pomocí translace

Závislost translace na jednotlivých kritériálních funkcích jsou demonstrovány na následujících grafech: 6.1, 6.2, 6.3. Tuto geometrickou transformaci je možné používat díky předzpracování snímků, které zajistí velmi podobné rozměry registrované tkáně na obou snímcích a vhodné pootočení. Pro kritérium SSD je optimální nejnížší možná hodnota, naopak pro korelační koeficient (CC) a vzájemnou informaci (MI) je hledáno maximum. Grafy jsou vykresleny pro snímky nádorů myši z ÚPT AV ČR. Barevný bod reprezentuje posunutí, které bylo nalezeno optimalizačním algoritmem jako nejlepší během procesu registrace navrženým programem.

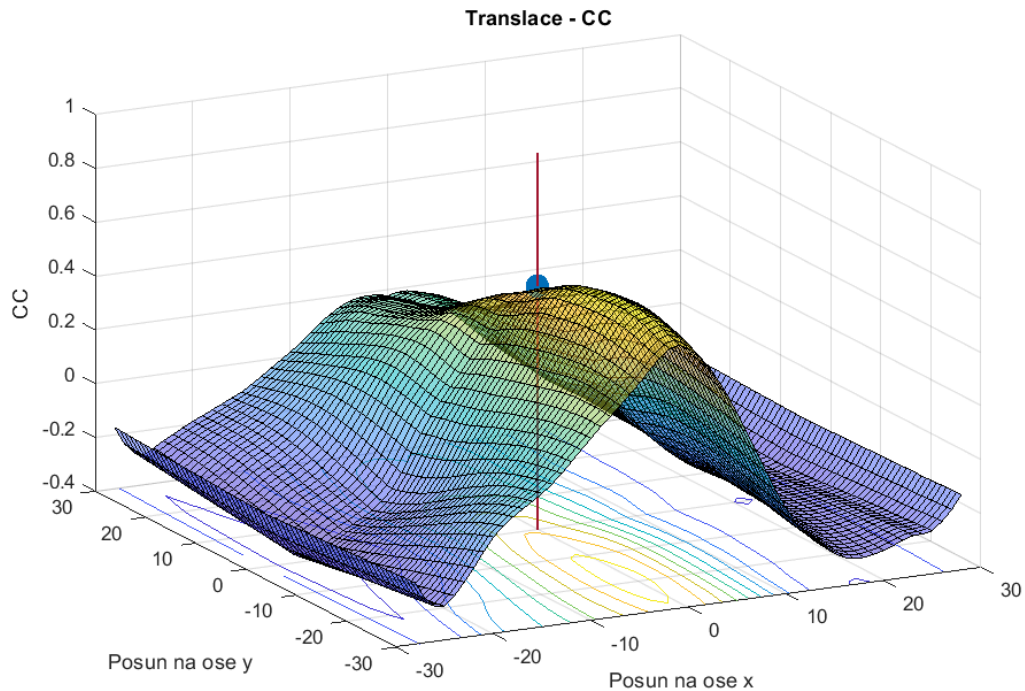
Z grafů je patrné, že registrace programem se blíží optimu. Pro kritérium vzájemné informace je průběh funkce závislosti hodnot na translaci složitější a je patrná přítomnost lokálních optim. Pro funkce SSD a CC grafy vykazují jedno globální optimum.

Na obrázku 6.4 je demonstrován výsledek translace snímků nádorů myši z ÚPT AV ČR, který je vyhodnocen podle kritéria vzájemné informace (odpovídá vyznačenému bodu na grafu pro MI). Pro data z TCIA a MOÚ fungovala translace přesněji, neboť snímky jsou méně natočeny než snímky nádorů myši. Ostatně příklady výsledků operace translace jsou uvedeny v následujících kapitolách.

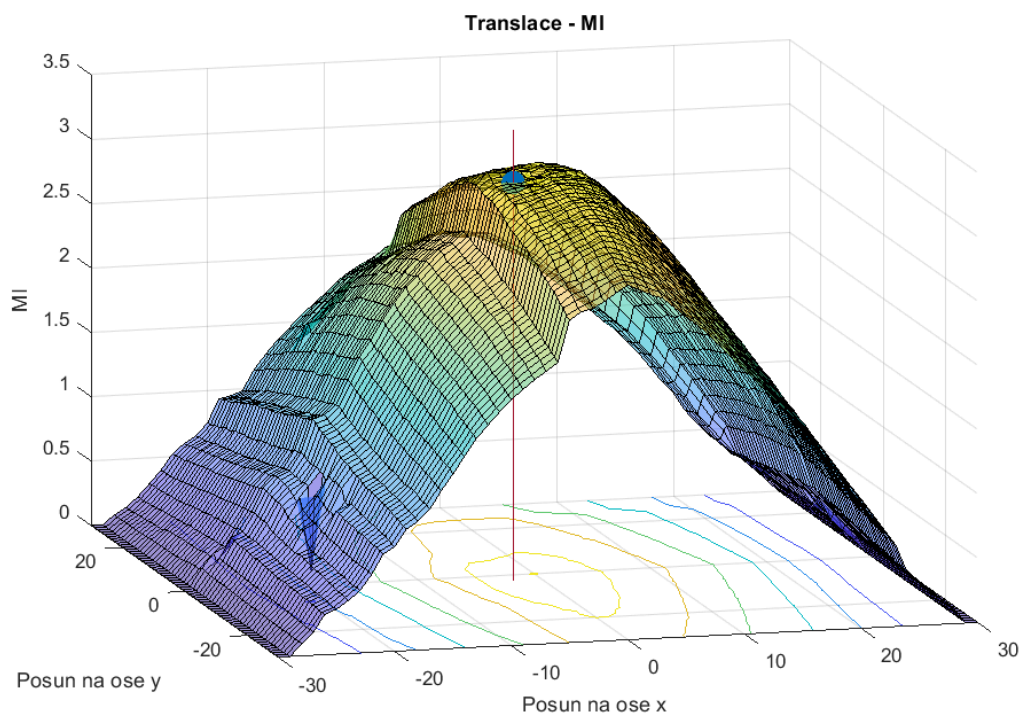
V dalším vyhodnocení se využívají složitější transformace, protože translace neřeší deformace vlivem změny měřítka a natočení. Pro tyto další transformace není možné grafy kritériálních funkcí zobrazit, protože je pro ně potřeba více parametrů.



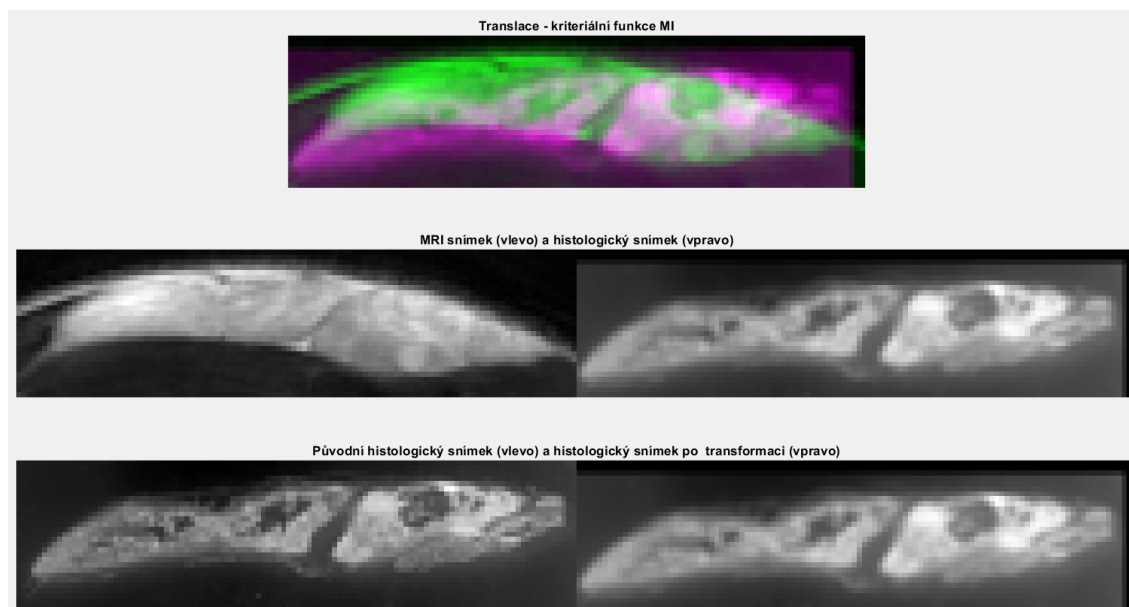
Obr. 6.1: Průběh závislosti hodnoty SSD na posunutí na obou osách x a y. Bod označuje výsledek registrace pomocí navrženého programu.



Obr. 6.2: Průběh závislosti hodnoty korelačního koeficientu na posunutí na obou osách x a y. Bod označuje výsledek registrace pomocí navrženého programu.



Obr. 6.3: Průběh závislosti hodnoty MI na posunutí na obou osách x a y. Bod označuje výsledek registrace pomocí navrženého programu.

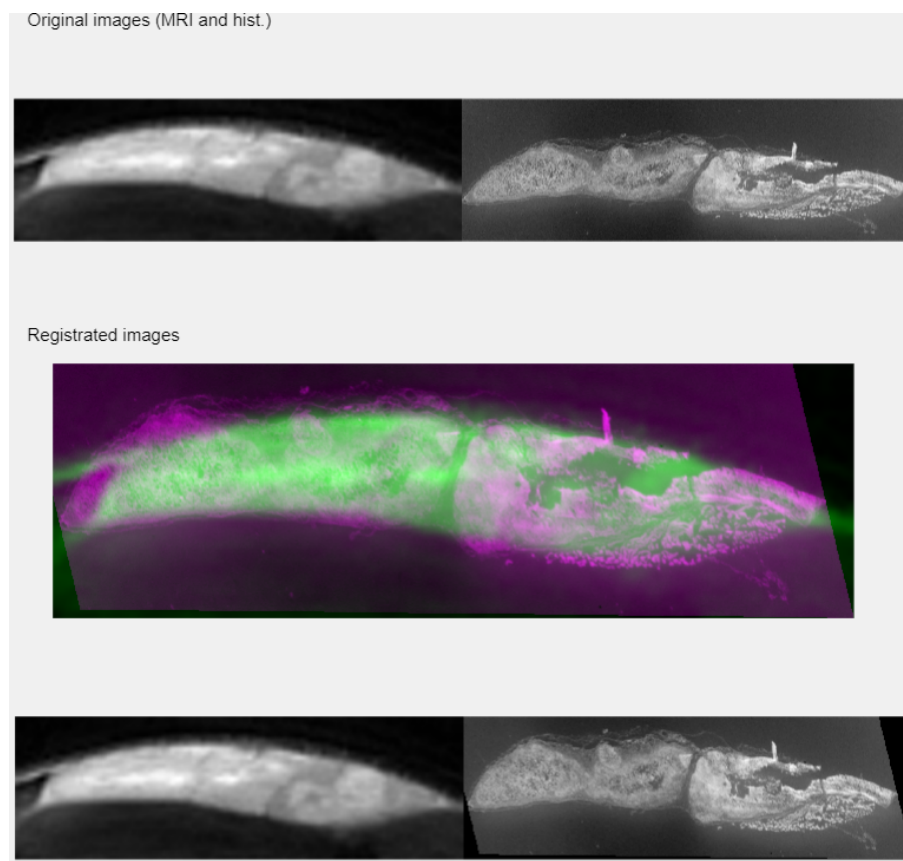


Obr. 6.4: Výsledky operace translace při použití kritéria vzájemné informace v navrženém programu. Snímek vpravo dole je mírně posunut dolů a doleva.

## 6.3 Výsledky kritériálních funkcí

Optimální registrace snímků byla vyhodnocována na základě hodnot příslušné kritériální funkce. Důležité je ale převážně vizuální zhodnocení registrace snímků. Ukázku výsledků registrace uvádím v tabulkách 6.1 a 6.2 pro korelační kritérium. Z tabulek je patrné, že některé snímky jsou obecně vhodnější pro registraci než snímky jiné. Příkladem jsou MR snímky nádorů myši z ÚPT AV ČR č. 13 a č. 14, u nichž je možné konstatovat, že výsledky průměrných hodnot kritériálních funkcí odpovídají taktéž vizuálnímu zhodnocení snímků. Konkrétně u snímků nádorů myši je tento fakt způsoben tím, že histologické řezy byly vytvořeny s menšími rozestupy než MR snímky, a proto můžeme předpokládat, že na jeden MR snímek se bude schopno dobře lícovat vícero histologických řezů na úkor jiných MR snímků. Kritérium vzájemné informace se od výsledků korelačního koeficientu příliš neliší a podle jeho průměrných hodnot by vhodnými MR snímky pro registraci byly taktéž snímky č. 13 a č. 14. Podle kritéria SSD došlo k nejlepšímu zarovnání MR snímku č. 12.

Pro ostatní data neplatí problém s množstvím histologických řezů a nedostatku MR snímků, a proto se hodnoty kritériálních funkcí pohybují kolem průměru ze všech získaných hodnot. Výsledky hodnot kritériálních funkcí při afinní transformaci sice dosahují dobrých výsledků, ale právě zde se po vizuálním zhodnocení ukazuje, že výsledky kritériálních funkcí pro afinní transformaci neodpovídají dobrým vizuálním výsledkům. Příčiny tohoto faktu jsou rozebrány v následující kapitole. Výsledné tabulky k ostatním kritériím i datasetům jsou přiloženy k nahlédnutí v externí příloze. Na obrázku 6.5 je ukázána úspěšná afinní registrace pomocí korelačního koeficientu.



Obr. 6.5: Příklad úspěšné afinní transformace MR snímku č. 13 a histologického řezu 3\_1\_5 pomocí CC. Nahoře jsou zobrazeny snímky vstupující do registrace, uprostřed je MR snímek a naléhající transformovaný, dole jsou předešlé dva snímky zobrazeny zvlášť.

Data z ÚPT	Afinní transformace - CC					
HIST/MRI	MRI_12	MRI_13	MRI_14	MRI_15	MRI_16	Průměr
1_1_2	0,713	0,759	0,678	0,647	0,560	0,671
1_1_3	0,748	0,787	0,720	0,697	0,553	0,701
2_1_1	0,739	0,761	0,740	0,737	0,666	0,728
2_1_2	0,682	0,733	0,744	0,764	0,521	0,689
2_1_3	0,749	0,760	0,768	0,793	0,696	0,753
2_1_5	0,751	0,782	0,730	0,728	0,597	0,718
3_1_5	0,725	0,759	0,767	0,791	0,580	0,725
4_1_1	0,715	0,736	0,644	0,659	0,470	0,645
5_1_1	0,775	0,830	0,836	0,847	0,664	0,790
5_1_2	0,766	0,814	0,781	0,801	0,664	0,765
7_1_1	0,738	0,796	0,789	0,819	0,711	0,771
7_1_2	0,729	0,775	0,771	0,772	0,653	0,740
Průměr	0,736	0,774	0,747	0,755	0,611	0,725

Tab. 6.1: Tabulka výsledků afinní transformace pomocí korelačního koeficientu pro data z ÚPT AV ČR.

Data z ÚPT	Translace a rotace - CC					
HIST/MRI	MRI_12	MRI_13	MRI_14	MRI_15	MRI_16	Průměr
1_1_2	0,644	0,702	0,651	0,633	0,498	0,626
1_1_3	0,702	0,733	0,661	0,628	0,595	0,664
2_1_1	0,732	0,753	0,709	0,747	0,637	0,716
2_1_2	0,704	0,751	0,700	0,710	0,574	0,688
2_1_3	0,690	0,731	0,708	0,746	0,638	0,703
2_1_5	0,736	0,757	0,714	0,700	0,633	0,708
3_1_5	0,732	0,782	0,748	0,764	0,598	0,725
4_1_1	0,694	0,710	0,641	0,623	0,509	0,635
5_1_1	0,651	0,698	0,758	0,730	0,692	0,706
5_1_2	0,701	0,745	0,751	0,766	0,634	0,720
7_1_1	0,605	0,640	0,725	0,625	0,648	0,649
7_1_2	0,669	0,709	0,731	0,728	0,600	0,687
Průměr	0,688	0,726	0,708	0,700	0,605	0,685

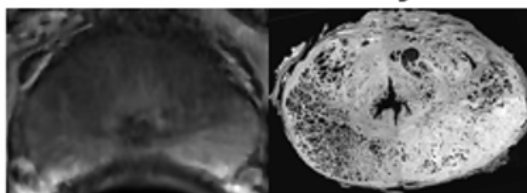
Tab. 6.2: Tabulka výsledků transformace (rotace a translace) pomocí korelačního koeficientu pro data z ÚPT AV ČR.

## 6.4 Srovnání výsledku s referenčním slícováním

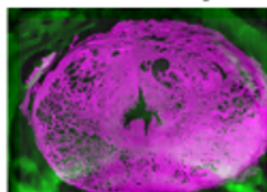
Vzhledem ke zmíněným problémům (uvedených v kapitole 6.1) bylo nutné výsledky registrace hodnotit také vizuálně, protože se mohlo stát, že byla registrace obrazu vyhodnocena nepřesně. Takovýto špatný výsledek je demonstrován na obrázku 6.6.



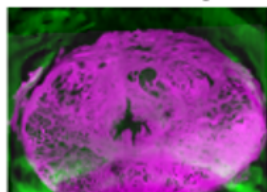
### Původní snímky



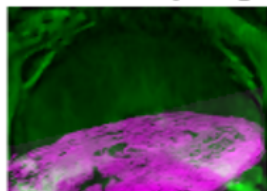
### Translace CC - program



### RotTrans CC - program

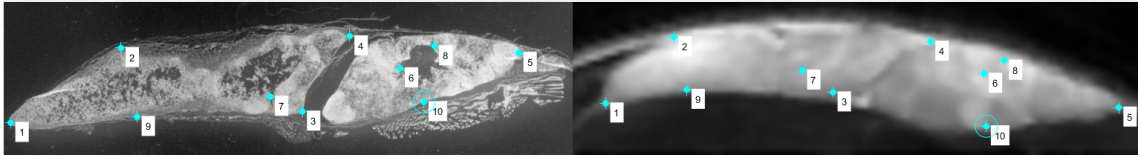


### Afinní CC - program



Obr. 6.6: Nezdařilá afinní registrace snímků z TCIA.

Aby bylo možné výsledky objektivním způsobem zhodnotit, vybrala jsem řezy z každého datasetu, které jsem registrovala pomocí vyznačených bodů nebo hledáním vhodné translace iterováním. Vyznačení bodů bylo realizováno funkcí `cpselect` z *Image Processing Toolboxu*. Tyto body byly využity pro afinní transformaci a rotaci. Pro translaci iterováním bylo využito postupného posouvání snímků o jednu čtvrtinu pixelu a hodnocení posunu kritériální funkcí. Stejně páry řezů jsem podrobila také registraci s využitím dané geometrické transformace ve vytvořeném programu. Hodnoty kritériálních funkcí byly u všech způsobů registrace počítány stejným způsobem.



Obr. 6.7: Ukázka ručního označování bodů pro registraci na snímcích MR a histologických řezů.

Hodnoty získaných kriteriálních funkcí jsou uvedeny v tabulkách B.1 až B.6 v příloze. Rozdíl výsledných hodnot kriteriálních funkcí mezi referenční registrací a registrací programem byl normalizován podle vzorce 6.1:

$$z = \frac{x}{\sum_n x}, \quad (6.1)$$

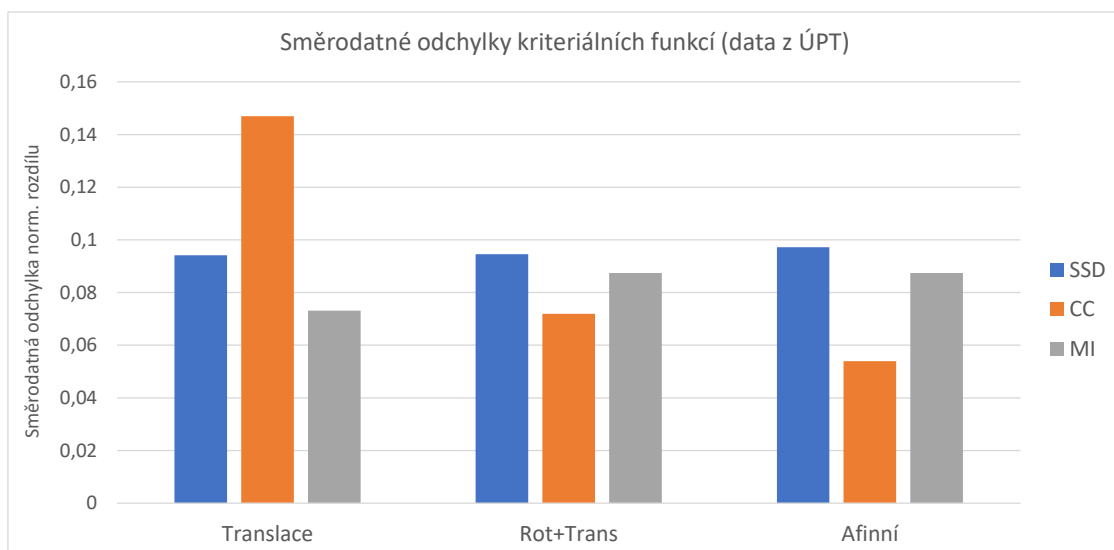
kde  $z$  je normalizovaná hodnota,  $x$  je rozdíl hodnot kriteriální funkce referenční a hodnocené registrační metody pro danou dvojici obrazů, který chceme normalizovat, a jmenovatel je součet všech hodnot pro danou množinu, přičemž  $n$  je počet prvků v množině. Po normalizaci bude součet hodnot v množině roven jedné.

Normalizace byla provedena, aby bylo možné porovnávat hodnoty napříč druhy kriteriálních funkcí. Z normalizované hodnot rozdílů v daných množinách byla dále vypočítána směrodatná odchylka podle vzorce 6.2:

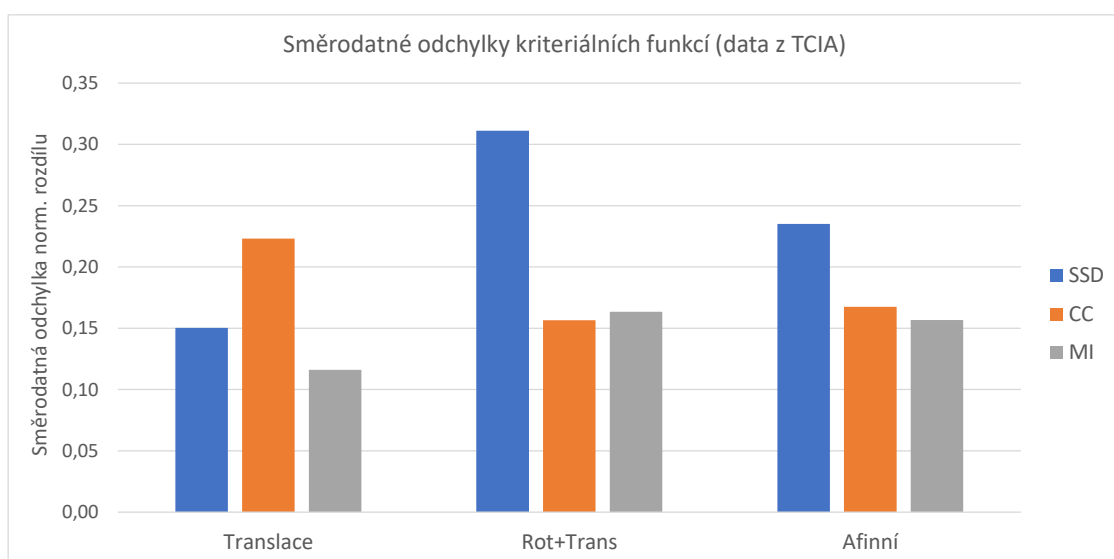
$$s = \sqrt{\frac{\sum_n (x - \bar{x})^2}{n}}, \quad (6.2)$$

kde  $s$  je směrodatná odchylka,  $x$  je aktuální hodnota  $\bar{x}$  je průměrná hodnota z množiny, kde  $n$  je počet prvků v této množině.

Směrodatné odchylky pro normalizované hodnoty rozdílů kriteriálních funkcí jsou uvedeny v příloze v tabulkách B.1 - B.6. Díky této hodnotě je porovnána robustnost programu pro jednotlivé datasety. Uvádím také dva grafy (6.8, 6.9), které registrace pomocí směrodatných odchylek porovnávají. Vzhledem k tomu, že výsledky pro jednotlivé datasety jsou různé, tabulky i grafy uvádím zvlášť pro data z ÚPT AV ČR a z TCIA. Neuvádím graf pro data z MOÚ, jelikož by kvůli malému počtu dat neměl příliš vypovídající hodnotu.



Obr. 6.8: Pro data z ÚPT AV ČR: Směrodatné odchylky normalizovaných rozdílů mezi výsledky kritériálních funkcí referenčního lícování a lícování pomocí programu.

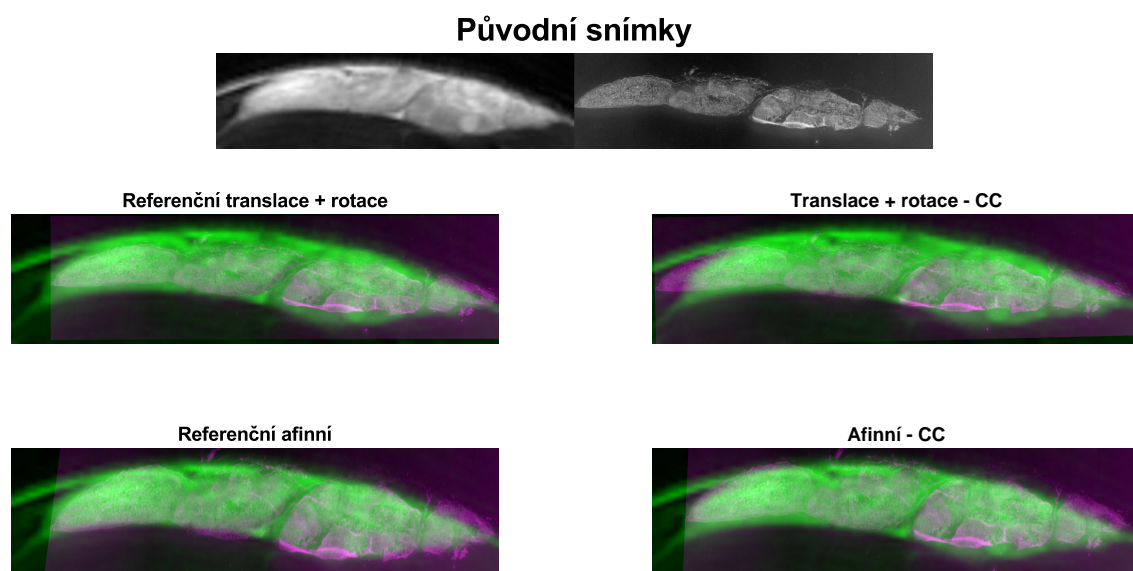


Obr. 6.9: Pro data z TCIA: Směrodatné odchylky normalizovaných rozdílů mezi výsledky kritériálních funkcí referenčního lícování a lícování pomocí programu.

Zhodnocení úspěšnosti je u takto rozdílných dat nutno provádět také pomocí vizualizace, což je zdoluhavá metoda, ale je díky ní možné potvrdit, nebo vyvrátit úspěšnost lícování hodnocenou kritériální funkcí. Problémem je však subjektivita tohoto posuzování, zvláště pokud snímky neporovnává radiolog.

Obecně lze říci, že registrace snímků nádorů myši z ÚPT AV ČR navrženým programem je dle vizuálního hodnocení nejúspěšnější a z grafů (6.8, 6.9) lze navíc

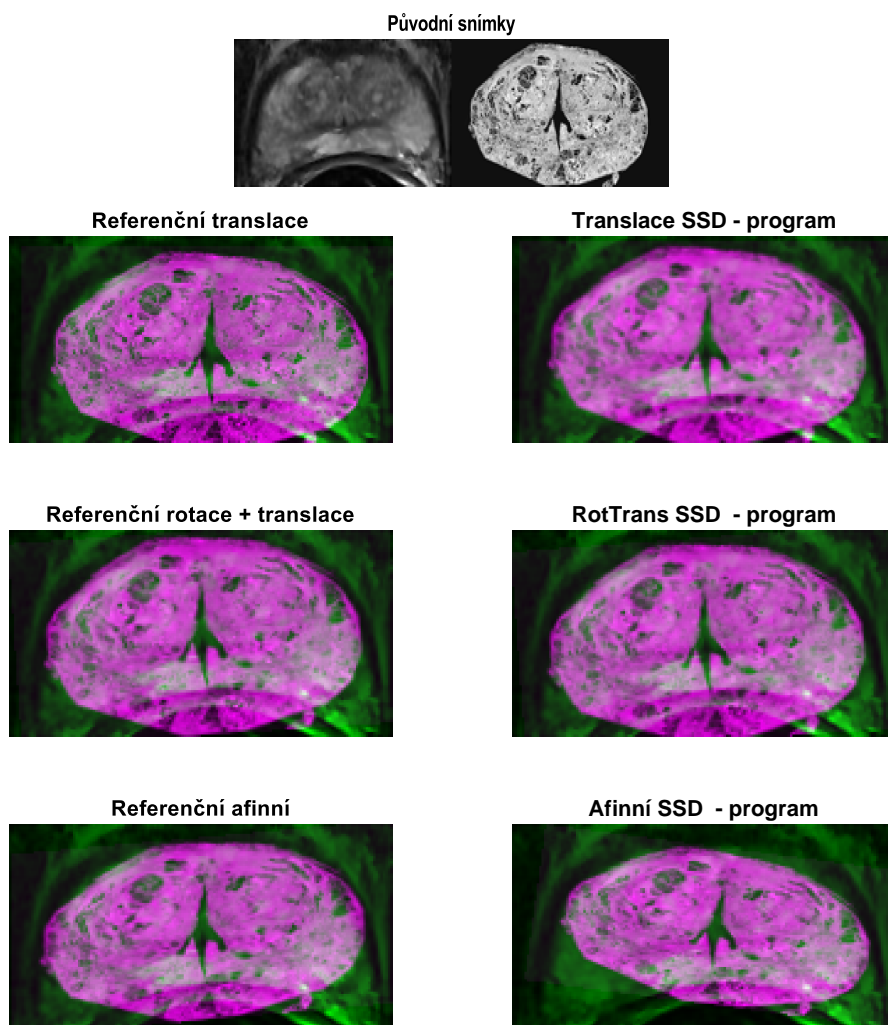
usuzovat, že program pro tato data funguje spolehlivěji než pro data z TCIA. To je dáno faktem, že tkáň histologických řezů má podobný tvar s tkání nasnímanou MRI. Na MR snímcích je také patrné více detailů, které se shodují s detaily na histologických řezech (např. přerušení nádoru v jeho jedné třetině). Výhodou je také to, že MR snímky nádorů myši téměř neobsahují okolní tkáň díky dobrému kontrastu MRI. U snímků ale nestačí pouhá translace, jelikož snímky jsou mírně natočeny, a proto po zajištění podobného měřítka předupravením je výhodnější použít jiné druhy rigidní transformace. Po subjektivním zhodnocení (obrázek 6.10) v kombinaci s výsledky rozdílů s referenčním lícováním se nejméně spolehlivě jeví afinní transformace pomocí kritéria vzájemné informace. Kritérium SSD a korelační koeficient i přes to, že se využívají spíše pro lícování monomodálních obrazů, vykazují uspokojivé výsledky.



Obr. 6.10: Výsledky lícování snímků nádorů myši z ÚPT AV ČR referenční metodou (vlevo) a navrženým programem pomocí korelačního koeficientu (vpravo).

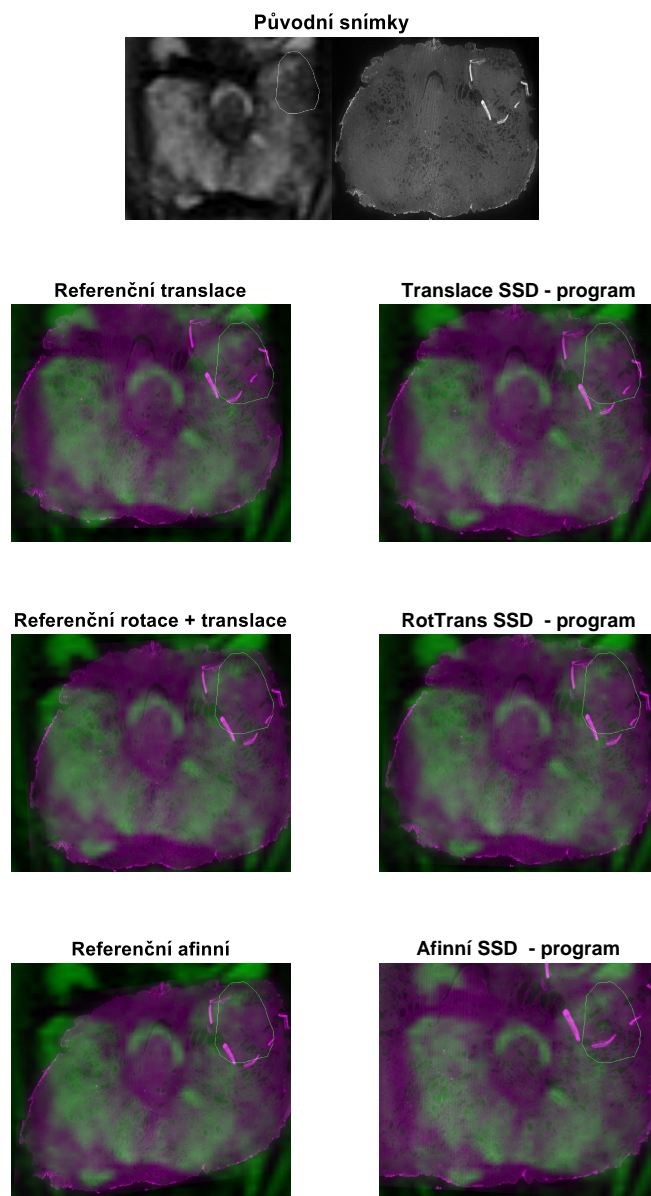
MR snímky prostaty z TCIA nevykazují v převážné většině vysoký kontrast tkáně samotné prostaty, což spolu s jiným tvarem zejména spodní poloviny prostaty na MRI a na histologických řezech má za příčinu méně úspěšnou registraci. Pro tento dataset se ukázalo jako nejlepší využít transformaci obrazu posunem, případně posunem a rotací (obrázek 6.11). Tyto transformace je vhodné používat mimo jiné díky ořezání snímků a jejich úpravě před samotnou registrací, čímž se zajistí podobná velikost tkání a základní natočení. Pro snímky z takto odlišných modalit je tato základní předúprava nutná. Nejvíce konzistentní výsledky vykazovala translace při použití kritéria vzájemné informace. Afinní transformace se vlivem výše zmíněných faktorů nezdařila. Kriteriační funkce sice mohou dosahovat dobrých hodnot,

ale po vizuálním zhodnocení, nebo po porovnání s referenční transformací (viz grafy 6.8, 6.9) je patrné, že afinní transformaci není vhodné pro tato data používat.



Obr. 6.11: Výsledky lícování snímků z TCIA referenční metodou (vlevo) a navrženým programem (vpravo).

Data z MOÚ vykazovala stejné problémy jako snímky z TCIA, navíc MR snímky nebyly příliš kvalitní, tudíž k zorientování se v tkáních pomáhaly pouze značky vytvořené radiologem. Platí zde i to, že afinní registrace nebyla úspěšná. Díky zajištění stejného měřítka se ale poměrně úspěšnou registrací stala kombinace translace a rotace (viz obrázek 6.12). Pro objektivní závěry ale chybí větší množství dat.



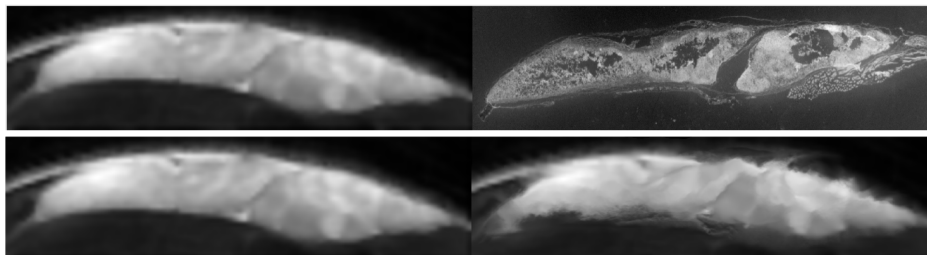
Obr. 6.12: Výsledky lícování snímků z MOÚ referenční metodou (vlevo) a navrženým programem (vpravo).

Pro lepší výsledky registrací je možné využít pro lícování již zdařile transformovaný obrázek. Tento krok však vyžaduje vizuální zhodnocení uživatelem. Tato možnost je proto k dispozici i v navržené aplikaci.

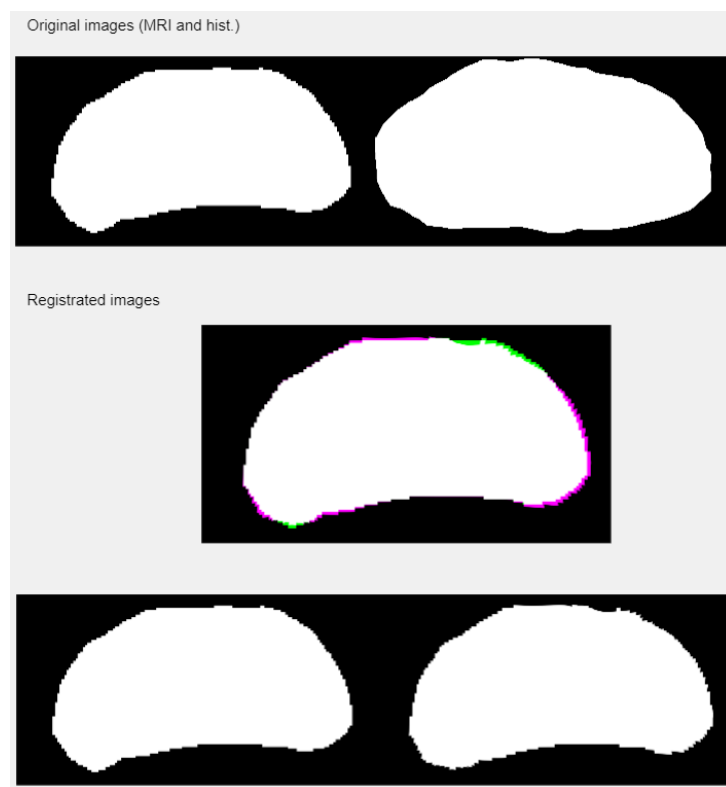
Flexibilní registrace je pro data nevhodná (obrázek 6.13). Pokud by se flexibilní registraci podrobil již transformovaný snímek, flexibilní registrace by byla úspěšnější, nicméně stále zapříčiňuje příliš velkou ztrátu informace v transformovaném obrázku. Její uplatnění je proto vhodné při registraci masek.

Pomocí registrace masek se demonstruje ideální výsledný tvar registrované tkáně.

Ukázka registrace masek flexibilní metodou je k dispozici na obrázku 6.14. Lícování masek je jiný přístup registrace, kdy má uživatel k dispozici obrysy tkání. Následně podrobuje registraci pouze tyto masky, což je využíváno například ve studii [36] pro registraci histologických řezů a MR snímků. V této studii byly masky snímků vytvářeny zkušeným radiologem. Metodě registrace masek se v práci příliš nevěnuji, jelikož to přesahuje rámec bakalářské práce.



Obr. 6.13: Původní snímky vstupující do registrace (nahore). Snímky slícované pomocí flexibilní registrace (dole). Histologický snímek je velmi poničen.



Obr. 6.14: Lícování masek pomocí flexibilní transformace (dolní snímky: vlevo původní maska MR snímku, vpravo maska histologického snímku po flexibilní transformaci).

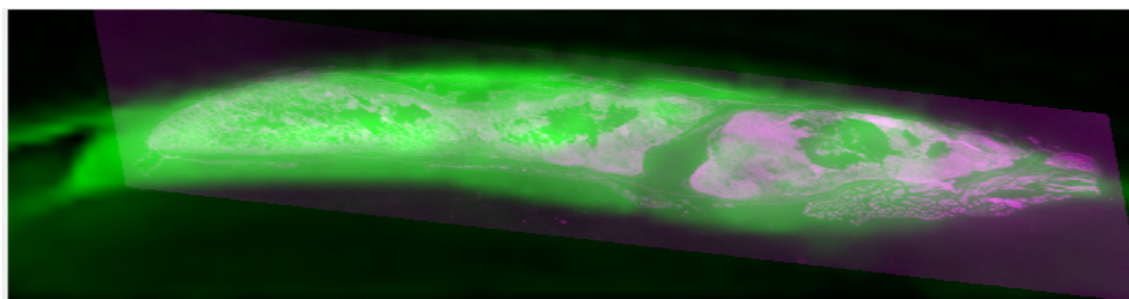


## 6.5 Porovnání programu s funkcemi Image Processing Toolboxu

Pro srovnání uvádím příklady výsledků registrace snímků v *Image Processing Toolboxu* a v navrženém programu. Využívám zde snímky poskytnuté z ÚPT AV ČR, konkrétně histologický řez s označením 5\_1\_2 a MR snímek č. 13. Na obrázku 6.15 je vidět zdařilá registrace pomocí navrženého programu. Na obrázku 6.16 je registrace stejných snímků pomocí *Registration Estimator App*<sup>1</sup>. Jako typ geometrické transformace byla v obou případech zvolena afinní transformace a pro navržený program kritérium SSD.

Dalším příkladem je registrace pomocí funkce `imregister`, kdy se ve skriptu postupně zpřesňují výsledky používáním již transformovaných obrázků, jako je tomu v návodu na stránkách *MathWorks*<sup>2</sup>. Tento postup je demonstrován na obrázcích 6.17 a 6.18. Tuto funkci jsem původně chtěla využít pro provedení registrací i v této práci, avšak po dlouhých experimentech, procházení dokumentace a vyhodnocování různých nastavení parametrů jsem došla k závěru, že tato funkce není pro lícování dodaných obrazových dat vhodná.

Nejlepší výsledky lícování funkcí `imregister` byly získány pomocí flexibilní registrace, avšak za cenu ztráty informace z histologického snímku, což není žádoucí. Úspěšnost registrace je zpětně vyhodnocena pomocí korelačního koeficientu, který je uveden na demonstrovaných obrázcích (6.17, 6.18).



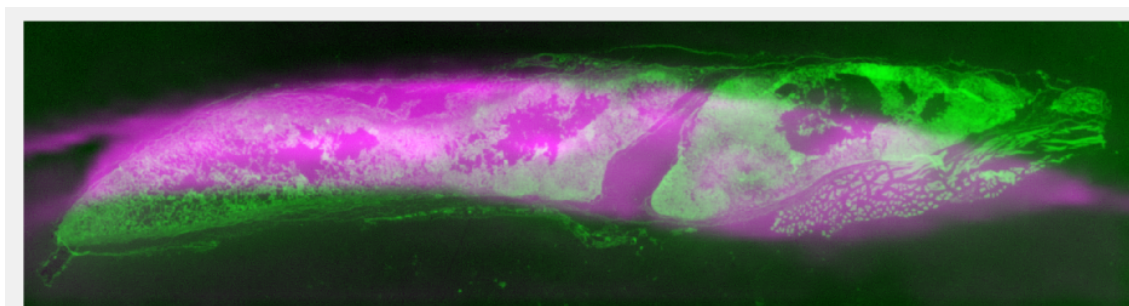
Obr. 6.15: Výsledek registrace snímku myši navrženým programem pomocí SSD kritéria a afinní transformace obrazu.

---

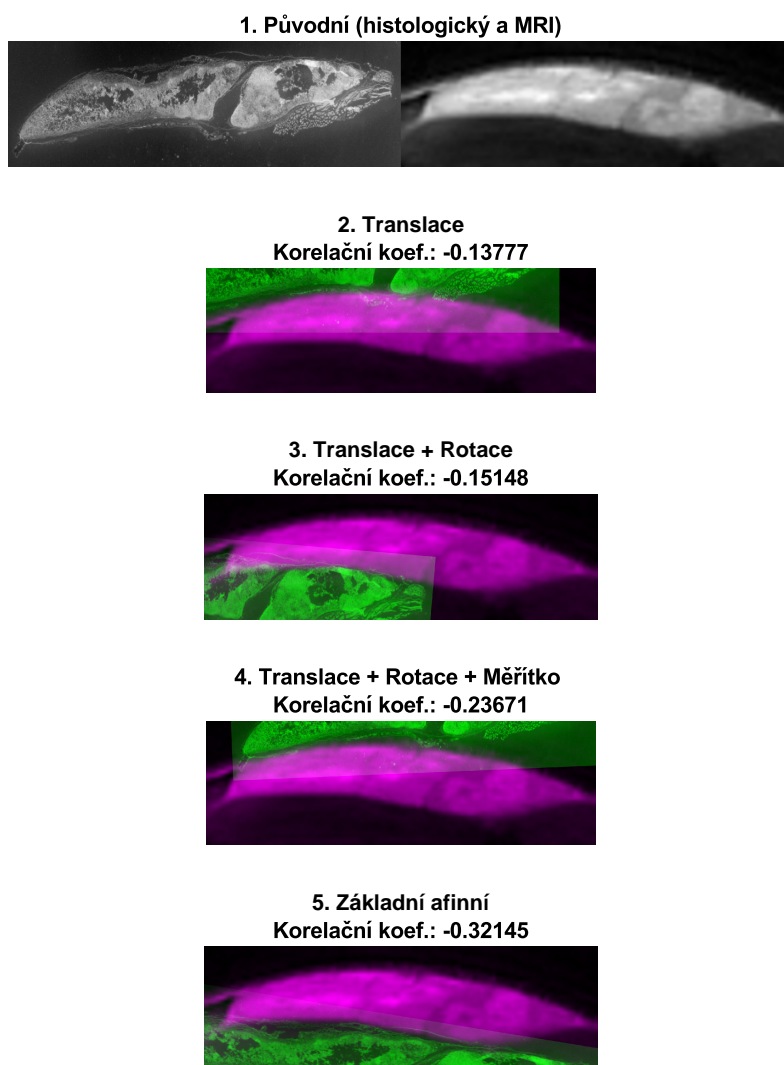
<sup>1</sup>Registration Estimator App – nástroj pro odhad registrace nabízí několik registračních technik využívajících algoritmy registrace založené na vlastnostech, intenzitě a jiné než rigidní registraci <https://www.mathworks.com/help/images/register-images-using-the-registration-estimator-app.html>.

<sup>2</sup>Register Multimodal MRI Images – example <https://www.mathworks.com/help/images/registering-multimodal-mri-images.html>



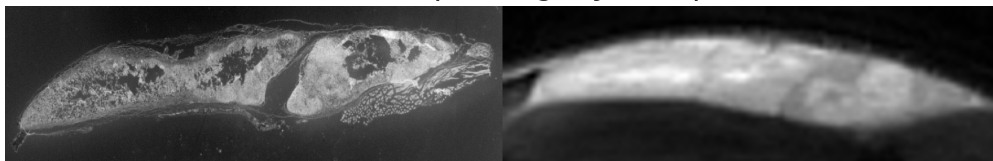


Obr. 6.16: Výsledek registrace snímků myši pomocí *Registration Estimator App* se zvolením afinní transformace obrazu.

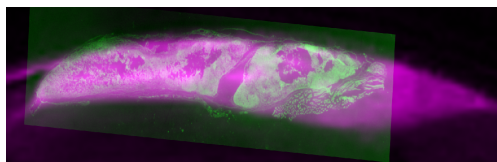


Obr. 6.17: Výsledky registrace snímků pomocí funkcí *Image Processing Toolboxu*.

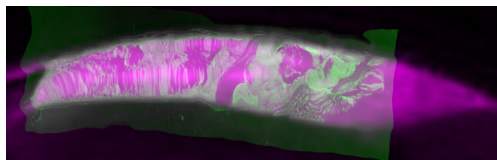
**Původní (histologický a MRI)**



**Afinní reg. s transf. obr. měřítkem+rot+trans  
Korelační koef.: 0.74148**



**Flexibilní registrace  
Korelační koef. : 0.76702**



Obr. 6.18: Výsledky flexibilní a zpřesněné afinní registrace snímků pomocí funkce *Image Processing Toolboxu*.

# Závěr

Bakalářská práce se zabývá líčováním MR obrazů a histologických řezů. Je dokázáno, že MRI podceňuje velikosti nádorů, a proto se využívá histologických řezů jako referencí k MR snímkům. Úspěšná registrace obrazů z těchto dvou modalit zlepšuje kvalitu diagnostiky nádorů v onkologii.

První část práce shrnuje význam a výhody využití MRI a histologie v onkologii. Dále jsou popsány metody registrací, druhy geometrických transformací a jsou zde uvedeny kritériální funkce, které jsou používány pro zhodnocení kvality registrace (SSD, korelační koeficient a vzájemná informace). V této kapitole není opomenuta ani interpolace nebo optimalizační metody.

V další části je uveden přehled nástrojů, které jsou využívány pro registraci multimodálních obrazů, včetně potřebných informací k nim. Detailněji je zde rozebrána platforma RAPSODI, protože je to první open-source rámec pro registraci radiologických a patologických obrazů.

Praktická část práce se věnuje popisu realizovaného programu pro úpravu poskytnutých dat a jejich lícování na základě jasových hodnot. Tento program byl implementován v prostředí MATLAB 2020a. Pro jednoduchou obsluhu programu bylo navíc vytvořeno uživatelské rozhraní. Dále byly definovány faktory, které proces registrace negativně ovlivňují (např. nízké rozlišení snímků, rozdílný tvar nebo nízký kontrast registrované tkáně).

Pomocí vytvořeného programu a příslušných funkcí byla provedena analýza na základě kritériálních funkcí, vizualizace a srovnání s referenční registrací, která byla realizována s využitím vyznačených bodů. Vzhledem k různorodosti lícovaných snímků jsou pro kvalitní předzpracování nutné základní znalosti uživatele o registrované tkáni. Po vhodném předzpracování je program nejvíce spolehlivý při použití geometrické transformace kombinující translaci a rotaci. Flexibilní registrace je vhodná pro lícování masek, kde vykazuje vysokou přesnost. Pro data dodaná z MOÚ a TCIA vlivem výše zmíněných problémů není vhodné používat afinní transformaci. Program je navržen tak, aby se s úspěšnými transformacemi mohlo dále pracovat a případně zpřesňovat výsledky. Zlepšení výsledků by bylo možné také dosáhnout vyšší kvalitou MR snímků nebo popisu tkáně a snímků radiologem.

Práce splňuje zadání v plném rozsahu. Navržený program vykazuje přesnější výsledky lícování než funkce MATLABu, které jsou uvedeny v poslední kapitole, a navíc řeší také vhodné předzpracování snímků. Na danou problematiku by bylo možné navázat například využitím neuronové sítě při registraci obrazů, která by lícování zpřesňovala pomocí již provedených úspěšných registrací. Dále se také nabízí možnost využít registraci masek, na níž by byla založená samotná registrace snímků.

# Literatura

- [1] BERNSTEIN, M. A., KING, K. F. a ZHOU, X. J. *Handbook of MRI pulse sequences*. 1. vyd. Academic Press, 2004. 752 s. ISBN 9780120928613.
- [2] BURGETOVA, A., FISCHEROVA, D., VANECKOVA, M. a SEIDL, Z. Prinos pocitacove tomografie a magneticke rezonance ve stanoveni rozsahu nadoroveho onemocneni v onkogynekologii. *Oncology* [online]. 1. vyd. 2011, sv. 4, č. 6, s. 349–352, [cit. 2020-12-26]. ISSN 18024475. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-201006-0007.php>.
- [3] BWH 3D SLICER CONTRIBUTORS. *Slicer 4.10.2 released* [online]. 2019. 2020-10-10 [cit. 2020-10-10]. Dostupné z: <https://www.slicer.org/>.
- [4] BŘEHOVSKÝ, M., JEDLIČKA, K. a ŠÍMA, J. *Geometrické transformace* [online]. 2020. 2020-12-28 [cit. 2020-12-28]. Dostupné z: <https://kgm.zcu.cz/studium/ugi/elearning/msgisu06s02cz/default.htm>.
- [5] CAO, R., MOHAMMADIAN BAJGIRAN, A., AFSHARI MIRAK, S., SHAKERI, S., ZHONG, X. et al. Joint Prostate Cancer Detection and Gleason Score Prediction in mp-MRI via FocalNet. *IEEE Transactions on Medical Imaging* [online]. 1. vyd. 2019, sv. 38, č. 11, s. 2496–2506, [cit. 2020-11-22]. DOI: 10.1109/TMI.2019.2901928. Dostupné z: <https://doi.org/10.1109/TMI.2019.2901928>.
- [6] DADAR, M., FONOV, V. S. a COLLINS, D. L. A comparison of publicly available linear MRI stereotaxic registration techniques. *NeuroImage* [online]. 1. vyd. 2018, sv. 174, č. 1, s. 191 – 200, [cit. 2020-11-21]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.03.025>. ISSN 1053-8119. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811918302350>.
- [7] DAS, I. J., MCGEE, K. P., TYAGI, N. a WANG, H. Role and future of MRI in radiation oncology. *The British Journal of Radiology*. 1. vyd. 2019, sv. 92, č. 1094, s. 20180505. DOI: 10.1259/bjr.20180505. PMID: 30383454. Dostupné z: <https://doi.org/10.1259/bjr.20180505>.
- [8] DELPIANO, J. *Fast mutual information of two images or signals* [online]. 2020 [cit. 2020-12-12]. Dostupné z: <https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/13289-fast-mutual-information-of-two-images-or-signals>.
- [9] DLUHOŠ, P. *Metaheuristické optimalizační metody pro registraci obrazů z magnetické rezonance* [online]. 2011. [cit. 2021-04-29]. Bachelor's Thesis. Masarykova universita Brno. Vedoucí práce ING. DANIEL SCHWARZ, P. Vedoucí

- práce: doc. Dostupné z: [https://is.muni.cz/th/rb01x/bakalarskaPrace.pdf?fbclid=IwAR15bvg4NnOV272jGnBua1I\\_2p2aDF8pf9QzSEsDC-IwEj7noHdKUMfRiaE](https://is.muni.cz/th/rb01x/bakalarskaPrace.pdf?fbclid=IwAR15bvg4NnOV272jGnBua1I_2p2aDF8pf9QzSEsDC-IwEj7noHdKUMfRiaE).
- [10] ELSTER, A. D. *Questions and Answers in MRI* [online]. 1994 [cit. 2020-12-23]. Dostupné z: <http://mriquestions.com/index.html>.
  - [11] FEDOROV, A., BEICHEL, R., KALPATHY CRAMER, J., FINET, J., FILLION ROBIN, J.-C. et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magnetic Resonance Imaging* [online]. 2012, sv. 30, č. 9, s. 1323 – 1341, [cit. 2020-10-07]. DOI: 10.1016/j.mri.2012.05.001. ISSN 0730-725X. Quantitative Imaging in Cancer. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0730725X12001816>.
  - [12] FEIT, J. *Postup přípravy tkáně pro mikroskopické vyšetření* [online]. 2021 [cit. 2021-03-13]. Dostupné z: [https://atlases.muni.cz/atlases/stud/atl\\_cz/sect\\_main.html](https://atlases.muni.cz/atlases/stud/atl_cz/sect_main.html).
  - [13] FMRI ANALYSIS GROUP. *FMRI Software Library v6.0* [online]. 2020 [cit. 2020-12-19]. Dostupné z: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLf>.
  - [14] GITHUB. *Advanced Normalization Tools* [online]. 2020. 2021-04-2 [cit. 2020-11-22]. Dostupné z: <https://github.com/ANTsX/ANTs>.
  - [15] HOLLON, T., PANDIAN, B., ADAPA, A., URIAS, E., SAVE, A. et al. Near real-time intraoperative brain tumor diagnosis using stimulated Raman histology and deep neural networks. *Nature Medicine* [online]. Leden 2020, sv. 26, s. 1–7, [cit. 2021-03-13]. DOI: 10.1038/s41591-019-0715-9. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0715-9>.
  - [16] HOLLON, T., PANDIAN, B., ADAPA, A., URIAS, E., SAVE, A. et al. Near real-time intraoperative brain tumor diagnosis using stimulated Raman histology and deep neural networks. *Nature Medicine* [online]. Leden 2020, sv. 26, s. 1–7, [cit. 2021-03-13]. DOI: 10.1038/s41591-019-0715-9. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0715-9>.
  - [17] HUMAN NEUROIMAGING, C. for. *Statistical Parametric Mapping* [online]. 2019 [cit. 2020-11-20]. Dostupné z: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/>.
  - [18] INSIGHT TOOLKIT. *ITK Registration Framework* [online]. 2019 [cit. 2020-11-20]. Dostupné z: <https://itk.org/Doxygen413/html/RegistrationPage.html>.
  - [19] INSIGHT TOOLKIT. *ITK* [online]. 2020 [cit. 2020-11-21]. Dostupné z: <https://itk.org/about/#overview>.

- [20] JENKINSON, M., BANNISTER, P., BRADY, M. a SMITH, S. Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images. *NeuroImage* [online]. Listopad 2002, sv. 17, s. 825–41, [cit. 2020-11-21]. DOI: 10.1016/S1053-8119(02)91132-8. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(02\)91132-8](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(02)91132-8).
- [21] JENKINSON, M., BECKMANN, C. F., BEHRENS, T. E., WOOLRICH, M. W. a SMITH, S. M. FSL. *NeuroImage* [online]. 2012, sv. 62, č. 2, s. 782 – 790, [cit. 2020-12-19]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.015>. ISSN 1053-8119. 20 YEARS OF fMRI. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811911010603>.
- [22] KRUMDIECK, C. L. Development of a live tissue microtome: reflections of an amateur machinist. *Xenobiotica* [online]. Taylor & Francis. 2013, sv. 43, č. 1, s. 2–7. DOI: 10.3109/00498254.2012.724727. Dostupné z: <https://doi.org/10.3109/00498254.2012.724727>.
- [23] MAINTZ, J. B. A. a VIERGEVER, M. A. *An Overview of Medical Image Registration Methods* [online]. Imaging Science Department, Imaging Center Utrecht, 1996 [cit. 2020-10-23]. Dostupné z: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.39.4417&rep=rep1&type=pdf>.
- [24] MAINTZ, J. B. A. a VIERGEVER, M. A. *A survey of medical image registration* [online]. Oxford University Press, 1998 [cit. 2020-10-23]. DOI: 10.1016/s1361-8415(01)80026-8. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1361841501800268>.
- [25] MASEK, M., HOLECKOVA, P., DRESCHLEROVA, J., HORAK, M., KASPAR, M. et al. Zobrazovací metody v diagnostice a léčbě renálního karcinomu včetně intervencních metod. *Oncology* [online]. 2009, sv. 3, č. 2, s. 88–91, [cit. 2020-12-26]. ISSN 18024475. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-200902-0005.php>.
- [26] MCCORMICK, M., LIU, X., IBANEZ, L., JOMIER, J. a MARION, C. ITK: enabling reproducible research and open science. *Frontiers in Neuroinformatics* [online]. 2014, sv. 8, s. 13, [cit. 2020-11-20]. DOI: 10.3389/fninf.2014.00013. ISSN 1662-5196. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fninf.2014.00013>.
- [27] MILOSLAV DUDA, L. A. a JÍNEK, T. Onkologie horní části trávicího traktu: Zhoubná onemocnění foregutů. *Čas. Lék. čes.* [online]. Společnost pro gastrointestinální onkologii (SGO) ČLS JEP. 2018,

- sv. 1, č. 1, [cit. 2021-03-13]. Dostupné z: <https://www.sgo-cls.cz/onkologie-horni-casti-traviciho-traktu/>.
- [28] MUDROVÁ, M. *Geometrické transformace obrazů a související témata* [online]. 2018. 2021-03-22 [cit. 2020-11-21]. Dostupné z: <http://uprt.vscht.cz/mudrova/zob/prednasky/09-TRANSFORMACE/transformace-tisk.pdf>.
- [29] NEWTON, M. D., JUNGINGER, L. a MAERZ, T. Automated MicroCT-based bone and articular cartilage analysis using iterative shape averaging and atlas-based registration. *Bone* [online]. 2020, sv. 137, s. 115417, [cit. 2021-04-07]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115417>. ISSN 8756-3282. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328220301976>.
- [30] NITZ, W. a REIMER, P. Role and future of MRI in radiation oncology. *The British Journal of Radiology* [online]. 1999, sv. 9, s. 1032–1046, [cit. 2020-12-23]. Dostupné z: [http://mriquestions.com/uploads/3/4/5/7/34572113/nitz\\_contrast\\_mechanisms\\_in\\_mri.pdf](http://mriquestions.com/uploads/3/4/5/7/34572113/nitz_contrast_mechanisms_in_mri.pdf).
- [31] OLIVEIRA, F. P. a TAVARES, J. M. R. Medical image registration: a review. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering* [online]. Taylor & Francis. 2014, sv. 17, č. 2, s. 73–93. DOI: 10.1080/10255842.2012.670855. PMID: 22435355. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/10255842.2012.670855>.
- [32] OŘEŠÁNSKÁ, H. *Předzpracování oftalmologických obrazů pro registraci: diplomová práce* [online]. [cit. 2020-11-21]. Bachelor's Thesis. Vedoucí práce ING. VRATISLAV HARABIŠ, V. práce. Dostupné z: <https://www.vutbr.cz/studenti/zav-prace/detail/18563>.
- [33] PAULSON, E., ERICKSON, B., SCHULTZ, C. a LI, X. Comprehensive MRI simulation methodology using a dedicated MRI scanner in radiation oncology for external beam radiation treatment planning. *Medical physics*. Leiden 2015, sv. 42, s. 28. DOI: 10.1118/1.4896096. Dostupné z: <https://doi.org/10.1118/1.4896096>.
- [34] PENZIAS, G., SINGANAMALLI, A., ELLIOTT, R., GOLLAMUDI, J., SHIH, N. et al. Identifying the morphologic basis for radiomic features in distinguishing different Gleason grades of prostate cancer on MRI: Preliminary findings. *PLOS ONE* [online]. Public Library of Science. Srpen 2018, sv. 13, č. 8, s. 1–20, [cit. 2020-11-22]. DOI: 10.1371/journal.pone.0200730. Dostupné z: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200730>.

- [35] PRIESTER, A., NATARAJAN, S., KHOSHNOODI, P., MARGOLIS, D. J., RAMAN, S. S. et al. Magnetic Resonance Imaging Underestimation of Prostate Cancer Geometry: Use of Patient Specific Molds to Correlate Images with Whole Mount Pathology. *Journal of Urology* [online]. 2017, sv. 197, č. 2, s. 320–326, [cit. 2020-10-07]. DOI: 10.1016/j.juro.2016.07.084. Dostupné z: <https://www.auajournals.org/doi/abs/10.1016/j.juro.2016.07.084>.
- [36] RUSU, M., KUNDERB, C. A., TESLOVICH, N. C., WANG, J. B., SOODE, R. R. et al. Registration of pre-surgical MRI and histopathology images from radical prostatectomy via RAPSODI. *Medical Physics* [online]. Červen 2020, sv. 47, č. 9, [cit. 2020-10-07]. DOI: 10.1002/mp.14337. Dostupné z: <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mp.14337>.
- [37] THIRION, J.-P. Image matching as a diffusion process: An analogy with Maxwell's demons. *Medical Image Analysis*. Zář 1998, sv. 2, [cit. 2021-04-07].
- [38] TUSTISON, N., COOK, P., KLEIN, A., SONG, G., DAS, S. et al. Large-Scale Evaluation of ANTs and FreeSurfer Cortical Thickness Measurements. *NeuroImage* [online]. Květen 2014, sv. 99, [cit. 2020-11-22]. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.05.044. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.044>.
- [39] WEISSTEIN, E. W. *Affine Transformation* [online]. 2021. 2020-12-03 [cit. 2020-11-13]. Dostupné z: <https://mathworld.wolfram.com/AffineTransformation.html>.
- [40] WEISSTEIN, E. W. *Projective Plane* [online]. 2021 [cit. 2020-11-13]. Dostupné z: <https://mathworld.wolfram.com/ProjectivePlane.html>.
- [41] WIKIPEDIA CONTRIBUTORS. *Interpolation — Wikipedia, The Free Encyclopedia* [online]. 2021 [cit. 2021-04-12]. Dostupné z: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Interpolation&oldid=1014627815>.
- [42] WOOLRICH, M. W., JBABDI, S., PATENAUDE, B., CHAPPELL, M., MAKNI, S. et al. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *NeuroImage* [online]. 2009, sv. 45, 1, Supplement 1, s. S173 – S186, [cit. 2020-11-21]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.10.055>. ISSN 1053-8119. Mathematics in Brain Imaging. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811908012044>.
- [43] ZITOVÁ, B. a FLUSSER, J. Image registration methods: a survey. *Image and Vision Computing* [online]. 2003, sv. 21, č. 11, s. 977–1000, [cit. 2021-02-23]. DOI:



[https://doi.org/10.1016/S0262-8856\(03\)00137-9](https://doi.org/10.1016/S0262-8856(03)00137-9). ISSN 0262-8856. Dostupné z:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0262885603001379>.

- [44] ŘÍHA, F. *Registrace autofluorescenčních obrazů sítnice: diplomová práce* [online]. 2008. [cit. 2020-11-21]. Bachelor's Thesis. VUT Brno. Vedoucí práce ING. RADIM KOLÁŘ, P. Vedoucí práce. Dostupné z: <https://core.ac.uk/download/pdf/30296386.pdf>.

## Seznam symbolů a zkratek

<b>ANTs</b>	Advanced Normisation Tools
<b>CC</b>	Korelační koeficient
<b>FSL</b>	FMRIB Software Library
<b>GUI</b>	Graphical User Interface - grafické uživatelské rozhraní.
<b>HaE</b>	barvivo hematoxylin a eosin
<b>ITK</b>	Insight Toolkit
<b>MI</b>	Vzájemná informace (Mutual Information)
<b>MOÚ</b>	Masarykův onkologický ústav
<b>MR</b>	Magnetická rezonance
<b>MRI</b>	Magnetic resonance imaging
<b>RAPSODI</b>	Radiology Pathology Spatial Open-Source multi-Dimensional Integration
<b>SPM</b>	Statistical Parametric Mapping
<b>SSD</b>	Součet kvadrátů odchylek
<b>T1w</b>	T1-weight
<b>T2w</b>	T2-weight
<b>TCIA</b>	The Cancer Imaging Archive
<b>ÚPT AV ČR</b>	Ústav přístrojové techniky Akademie věd České republiky

# Seznam příloh

<b>A</b>	<b>Obsah externích příloh</b>	<b>71</b>
A.1	GUI pro registraci snímků . . . . .	71
A.2	Data . . . . .	71
A.3	Tabulky výsledných kritériálních funkcí . . . . .	71
<b>B</b>	<b>Tabulky</b>	<b>72</b>

## A Obsah externích příloh

### A.1 GUI pro registraci snímků

Součástí práce je uživatelské rozhraní pro lícování MR snímků a histologických řezů a příslušné funkce, které jsou nezbytné pro fungování GUI. Všechny soubory jsou uloženy ve složce *GUI\_Image\_Registration*. Registrace se spustí otevřením souboru *App\_ImageRegistration*. Funkce jsou realizovány v programu MATLAB 2020a s využitím tooboxů *Image Processing Toolbox* a *Optimalization Toolbox*, uživatelské rozhraní je realizováno pomocí nástroje *Design App*.

### A.2 Data

Pro základní pokusy s registrováním poskytují ve složce *Data* příklady snímků a masek, které jsem využívala při registraci. Je zde uveden také odkaz pro stažení snímků z TCIA.

### A.3 Tabulky výsledných kriteriálních funkcí

K nahlédnutí přikládám tabulky pro výsledné kriteriální funkce registrací. Jsou uloženy v souboru *Tabulky\_kriterialniFce.xlsx* a obsahují výsledky pro dva subjekty z TCIA a pro nádory myši z ÚPT AV ČR.

## **B Tabulky**

V této příloze jsou uvedeny tabulky pro výsledky testování robustnosti programu s referenční registrací.

Data z ÚPT	SSD					
	Posun		Rot+Trans		Afinní	
MRI - HIST	Referenční	Program	Referenční	Program	Referenční	Program
13 - 2 _ 1 _ 2	9902242,63	10126645,6	12207418,9	9442056,7	12098823,3	9763193,5
13 - 5 _ 1 _ 2	9717848,25	11269020,6	10092597,8	8704662,9	9774008,6	8150699,9
13 - 7 _ 1 _ 1	12190948,88	13640910,9	12407014,0	12359649,7	8655801,2	16136915,4
14 - 2 _ 1 _ 2	11444380,81	12391968,3	12579954,2	11634223,9	10363129,5	11040279,3
14 - 5 _ 1 _ 2	10490992,56	12360206,9	8688904,7	8833158,0	8629155,2	10164926,2
14 - 7 _ 1 _ 1	10354684,56	14411410,5	8039386,5	9499329,5	7350476,1	10095182,8
15 - 5 _ 1 _ 1	11930044,69	13194389,3	13712220,4	10148066,1	9992603,2	4515710,7
15 - 5 _ 1 _ 2	8778722,56	9194529,6	7219922,8	5625664,4	6831728,6	5762734,2
Průměrný rozdíl	1472402,1		1488625,1		2867945,9	
Směr, odchylka norm, rozdílů	0,0941		0,0945		0,0971	

Tab. B.1: Tabulka výsledků referenční registrace a registrace pomocí programu pro data z ÚPT AV ČR hodnocená kritériem SSD.

Data z ÚPT	CC					
	Posun		Rot+Trans		Afinní	
MRI - HIST	Referenční	Program	Referenční	Program	Referenční	Program
13 - 2_1_2	0,710	0,713	0,633	0,751	0,594	0,733
13 - 5_1_2	0,660	0,627	0,659	0,745	0,675	0,814
13 - 7_1_1	0,575	0,539	0,596	0,640	0,722	0,796
14 - 2_1_2	0,702	0,705	0,641	0,700	0,680	0,744
14 - 5_1_2	0,642	0,485	0,710	0,751	0,703	0,781
14 - 7_1_1	0,613	0,538	0,722	0,725	0,751	0,789
15 - 5_1_1	0,608	0,597	0,596	0,730	0,675	0,847
15 - 5_1_2	0,607	0,591	0,694	0,766	0,712	0,801
Průměrný rozdíl	0,042		0,070		0,099	
Směr. odchylka norm. rozdílů	0,147		0,072		0,054	

Tab. B.2: Tabulka výsledků referenční registrace a registrace pomocí programu pro data z ÚPT AV ČR hodnocená kritériem korelačního koeficientu.

Data z ÚPT	MI					
	Posun		Rot+Trans		Afinní	
MRI - HIST	Referenční	Program	Referenční	Program	Referenční	Program
13 - 2_1_2	2,500	3,228	2,979	3,177	3,109	3,285
13 - 5_1_2	3,032	3,282	3,306	3,243	3,266	2,872
13 - 7_1_1	3,049	3,270	3,187	3,204	3,008	3,344
14 - 2_1_2	2,640	3,386	3,295	3,081	3,355	3,475
14 - 5_1_2	3,165	3,482	3,440	3,207	3,409	3,531
14 - 7_1_1	3,095	3,368	3,312	3,137	3,269	3,501
15 - 5_1_1	2,881	3,138	3,105	3,113	3,075	3,018
15 - 5_1_2	2,879	3,042	2,968	2,893	2,981	3,000
Průměrný rozdíl	0,370		0,123		0,182	
Směr. odchylka norm. rozdílu	0,073		0,087		0,084	

Tab. B.3: Tabulka výsledků referenční registrace a registrace pomocí programu pro data z ÚPT AV ČR hodnocená kritériem MI.



Data z TCIA	SSD					
	Posun		Rot+Trans		Afinní	
MRI - HIST	Referenční	Program	Referenční	Program	Referenční	Program
0063: 10 - řez C	71823690,4	73466769,3	106622821,9	77127344,8	107652473,9	206821260,0
0063: 13 - řez E	23128462,2	26057949,2	24051412,0	24144700,0	24684748,6	40703264,0
0087: 15 - řez A	22674118,5	25558590,7	27778824,5	25332181,4	27712871,7	51986688,0
0087: 17 - řez C	21134745,5	21000275,4	26972437,7	21240583,9	24278222,5	12130332,1
Průměrný rozdíl	1897877,039		9441815,499		37902252,04	
Směr, odchylka norm, rozdílu	0,1504		0,3111		0,2351	

Tab. B.4: Tabulka výsledků referenční registrace a registrace pomocí programu pro data z TCIA hodnocená kritériem SSD.

Data z TCIA	CC					
	Posun		Rot+Trans		Afinní	
MRI - HIST	Referenční	Program	Referenční	Program	Referenční	Program
0067: 10 - řez C	0,264	0,233	0,137	0,290	0,269	0,330
0067: 13 - řez E	0,451	0,443	0,433	0,448	0,479	0,536
0087: 15 - řez A	0,283	-0,041	-0,015	0,048	0,029	0,345
0087: 17 - řez C	0,322	-0,017	0,119	0,031	0,114	0,347
Průměrný rozdíl	0,176		0,080		0,167	
Směr. odchylka norm. rozdílu	0,223		0,157		0,168	

Tab. B.5: Tabulka výsledků referenční registrace a registrace pomocí programu pro data z TCIA hodnocená kritériem korelačního koeficientu.

Data z TCIA	MI					
	Posun		Rot+Trans		Afinní	
MRI - HIST	Referenční	Program	Referenční	Program	Referenční	Program
0067: 10 - řez C	1,031	2,374	1,912	2,169	1,883	3,676
0067: 13 - řez E	0,957	3,783	1,446	2,395	1,438	4,513
0087: 15 - řez A	0,867	2,005	1,389	1,748	1,363	1,815
0087: 17 - řez C	0,824	1,823	1,489	1,717	1,501	2,485
Průměrný rozdíl	1,577		0,449		1,576	
Směr. odchylka norm. rozdílu	0,116		0,163		0,157	

Tab. B.6: Tabulka výsledků referenční registrace a registrace pomocí programu pro data z TCIA hodnocená kritériem MI.